



홍성빈 /  
인하대학병원 내분비내과

## 경구혈당강하제의 종류 II -인슐린효과 증강제, 당분흡수 억제제

# SPECIAL DIABETES

제 2형 당뇨병은 인슐린저항성과 췌장 베타세포의 기능 이상의 두 가지 원인으로 발생한다. 인슐린저항성은 인슐린이 작용하는 부위에서의 반응이 감소되는 것으로 제 2형 당뇨병 환자의 80~90%에서 존재한다. 이는 비만, 특히 복부의 내장지방 축적을 동반하는 상태 비만과 관련성이 있으며 최근 관심을 갖는 대사증후군의 원인이다.

따라서 제 2형 당뇨병의 최적의 치료는 인슐린저항성과 베타세포 이상을 교정하는 것이며 인슐린저항성은 심혈관질환을 발생시키는 원인임을 보여 주는 증거가 증가하고 있다. 인슐린감수성을 개선시키면 동맥경화증의 발생위험이 감소하였으며 인슐린저항성은 심혈관질환 발생의 예측인자로 보고되었다.

최근 새로운 기전의 혈당강하제들이 나오면서 환자의 상태에 따른 처방이 가능해졌다. 경구혈당강하제는 크게 두 가지로 나누어 볼 수 있다.



이중 하나는 체내의 췌장에서 인슐린 분비를 자극하는 작용을 하는 인슐린분비 촉진제이며 다른 종류는 인슐린감수성 개선제로 인슐린이 작용하는 능력을 높여주는 제제이다

제 2형 당뇨병 환자에서는 인슐린저항성이 인슐린 분비장애와 더불어 문제가 되므로 인슐린 감수성을 호전시키는 약제가 필요하다. 또, 식후혈당과 당뇨병성 합병증과의 연관성이 밝혀

지면서 이에 대한 적극적 조절이 필요하다. 인슐린 분비나 인슐린감수성 개선과는 무관하게 장에서 탄수화물의 흡수를 억제하여 식후혈당을 낮추어주는 약제로 알파글루코시데이즈 억제제가 있으며 글루코바이, 베이슨이 현재 사용되는 약물이다. 이런 약제의 선택은 작용기전에 따라 환자의 특성을 고려하여 선택되어 질 수 있다.

본고에서는 인슐린감수성 개선제와 알파글루코시데이즈 억제제에 대하여 소개하고자 한다.

최근 새로운 기전의 혈당강하제들이 나오면서 환자의 상태에 따른 처방이 가능해졌다. 경구혈당강하제는 크게 두 가지로 나누어 볼 수 있다.

이중 하나는 체내의 췌장에서 인슐린 분비를 자극하는 작용을 하는 인슐린분비 촉진제이며 다른 종류는 인슐린감수성 개선제로 인슐린이 작용하는 능력을 높여주는 제제이다

## 인슐린감수성 개선제

### ■ 메트포르민

바이구아나이드계 약물 중 하나이며 1957년 유럽에 처음 소개되어 사용되기 시작한 이 계열의 약물로 펜포민이 있으나 유산증으로 1977년 이후 대부분의 나라에서 사용이 중단되었다. 메트포르민은 바이구아나이드계열의 약제이나 유산증의 빈도가 매우 낮고 비만형 당뇨병 환자에서 체중감소 효과가 있고 비비만형 당뇨병 환자에서도 혈당강하 효과가 있음이 알려지면서 널리 사용되고 있다. 현재 우리나라에서는 다음과 같은 이름으로 시판되고 있다.

#### 현재 사용 중인 메트포르민제제

상품명	제약회사	상품명	제약회사	상품명	제약회사
글루퍼민정	영풍제약	글루퍼민정	동성제약	메트민정	서울제약
다이퍼민정	동성제약	다이퍼민정	경동제약	메트파민정	삼남제약
다이비스정	한국셀슨제약	다이비스정	신풍제약	메포민정	진로종합유통
일성신약	일성신약	메트민정	서울제약	순천당염산메트포르민	순천당제약
진양제약	진양제약	대웅글루코파지정	대웅제약	염산메트포르민정	한국유나이티드제약
코오롱제약	코오롱제약	디아피지정	해파가드	한불메타포민정	한불제약
유영제약	유영제약	메트포르민정	대우약품공업	한서 글루코닐정	한서제약
한서제약	한서제약	메토폴정	일동제약	디아메트정	동인당제약

### 작용기전

메트포르민의 작용기전은 아직도 완전히 밝혀지지 않았으나 일차적으로는 간에서 당생성을 감소 시킴으로써 혈당을 낮추며 말초조직에서 인슐린저항성을 개선시킨다. 부수적으로 식욕을 저하시켜 체중을 감소시키는 효과도 있다. 영국에서 대규모로 시행된 연구에서는 메트포르민의 투여로 미세혈관 합병증과 더불어 거대혈관계 합병증이 유의하게 감소되었다.

## 용법 및 부작용

오심, 구토, 설사, 식욕부진, 금속성 맛 등의 부작용이 있으며 20~30%의 환자에서 나타난다. 이런 부작용은 소량으로 시작해서 서서히 증량시키거나 장기복용하면 감소하게 된다. 또한 이런 부작용은 식사와 함께 복용시 감소하므로 식사직후에 복용하는 것이 좋다.

권태감, 근육통, 호흡곤란, 설사가 계속되면 유산혈증을 의심할 수 있으며 복용을 중단한 후 이를 의사에게 알려 필요한 검사를 받아야 한다. 메트포르민은 임신부, 알콜중독자, 신부전증, 심한 간질환환자는 금기이며 고령의 당뇨병 환자도 주의하여야 한다.

## ■치아졸린디네디온(thiazolidinedione) 계열

인슐린저항성을 개선시킬 수 있는 약물인 치아졸린디네디온계열 약물은 혈당조절 뿐만 아니라 인슐린저항성(대사증후군)과 관련있는 이상지혈증, 혈관기능 이상이나 고혈압의 개선 및 죽상경화증의 발생을 감소시키는 효과가 있어 최근 들어 가장 주목받고 있는 경구혈당강하제이다.

이 계열의 제품 중에는 레글린(troglitazone)이 최초로 미국 미국식약청(FDA)에서 승인을 받고 상품화되었으나 간기능 이상과 간독성과 같은 치명적인 부작용으로 인하여 판매가 중단된 상태이다.

최근에 개발된 아반디아®(성분명: 로시글리타존)나 액토스®(피오글리타존)는 간독성이 거의 없고 미국식약청에서 승인을 받아 널리 사용되고 있다.

## 작용기전

치아졸린디네디온계 약물은 세포핵에 위치하

고 있는 PPAR- $\gamma$ (peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$ )에 결합하여 효과를 나타내게 된다. 인슐린에 반응하는 여러 종류의 단백질(당수송체, 지단백 분해효소, 지방산 수송체 단백질 등)의 합성을 자극함으로써 지방세포에서 포도당 및 지방산의 흡수를 증가시키고 근육조직에서 포도당의 섭취를 증가시키고 당원합성 및 포도당 이용률을 증가시키며 간에서의 당합성을 감소시킨다. 이로 인하여 인슐린의 효과가 증가하고 당대사이상 및 인슐린저항성이 개선된다. PPAR- $\gamma$ 는 주로 지방세포에 존재하여 지방세포의 분화를 촉진시키고 간조직, 혈관 평활근 세포에도 존재한다.

## 작용효과

혈당을 강하시키는 효과가 늦게 나타나기 때문에 단독으로 사용시 최대로 효과를 보는데 최소 1~3개월이 걸린다. 단독사용시 저혈당의 위험이 적고 당화혈색소를 1%정도 감소시키며 혈당강하 작용은 설폰요소제나 비구아나이드계에 비해 약간 적다고 알려져 있다. 그러나 인슐린 분비를 촉진시키는 다른 경구용 혈당강하제와 병용시 단독요법에 비해 혈당을 감소시키는 효과가 현저하고 인슐린과 병용해서 사용하면 인슐린의 용량을 줄일 수 있는 장점이 있다.

특히, 기존의 설폰요소제, 비구아나이드(메포민), 알파 글루코시데이즈 억제약물 혹은 인슐린으로 혈당조절이 불량한 환자에서 같이 사용하면 당화혈색소와 공복혈당이 현저히 호전된다고 알려져 있다.

인슐린 분비를 자극하지 않으며 말초조직의 인슐린감수성을 증가시킴으로써 혈당을 조절하고 인슐린저항성을 개선시키는 효과를 나타낸다.

인슐린저항성을 개선시킬 수 있는 약물인 치아졸린디네디온계열 약물은 혈당조절 뿐만 아니라 인슐린저항성(대사증후군)과 관련있는 이상지혈증, 혈관기능 이상이나 고혈압의 개선 및 죽상경화증의 발생을 감소시키는 효과가 있어 최근 들어 가장 주목받고 있는 경구용 혈당강하제이다.

고인슐린혈증을 동반한 당뇨병 환자에서 중성지방이나 유리지방산의 혈중농도를 낮출 수 있다고 알려져 있다. 간에서 초저밀도 지단백의 합성을 억제하고 말초조직에서의 지방분해를 감소시키고 초저밀도 지단백의 제거를 촉진시키는 효과가 있다. 또한 고밀도 지단백 콜레스테롤을 증가시켜 당뇨병 환자에게 흔한 이상지질혈증을 개선한다.

혈관기능 이상의 호전 및 혈압강하에도 효과가 있어 제 2형 당뇨병 환자에서 혈전을 형성하는 물질(PAI-1)의 혈중농도를 감소시키고 혈소판의 응집과 혈관평활근세포의 증식 및 이동을 억제시키며 항소염작용을 통해 죽상경화증의 발생이나 진행 및 경동맥 비후 등을 억제시키는 효과가 있다고 알려져 있다. 또한, 이 약물은 당뇨병과 인슐린저항성이 있는 환자에서 혈관내피세포의 기능이상을 호전시키고 고혈압의 동반 유무와 관계없이 당뇨병이나 비만 환자에서 사용 시 혈압이 감소하였다.



설펜요소제나 비구아나이드와 달리 이 약물은 뇨중 알부민 배설률을 감소시켰다.

**용법 및 부작용**

아반디아®의 초기 투여용량은 1일 1회 2~4mg에서 시작하여 3~4주 간격으로 최고 8mg까지 증량할 수 있으며 액토스는 1일 1회 15mg에서

시작하여 45mg까지 시용할 수 있다.

인슐린분비능의 결함이 있는 환자는 이 약물로 효과를 볼 수 없으며 심부전, 임신부나 수유부, 소아에서는 사용을 금해야 한다. 장기간 사용시 수액저류, 부종 및 체중증가가 올 수 있고 드물게 심장비대, 빈혈, 혈소판 감소증 등이 올 수 있다. 체중증가는 주로 피하지방의 증가에 의해 발생하며 내장지방은 증가하지 않는다고 알려져 있다. 이들 약물은 간독성이 거의 없다고 알려져 있으나 첫 1년 동안에는 주기적으로 간기능검사를 하고 중등도 이상의 간기능 장애나 간기능 검사치가 정상의 2.5배 이상 증가된 경우에는 사용을 하지 않는 것이 좋다. 그러나 신기능장애는 있어도 비교적 안전하게 사용할 수 있다는 장점이 있다. 그리고, 인슐린저항성이 있는 제 2형 당뇨병, 비만, 다낭성 난소 증후군, 내당능장애에도 치료효과가 우수하다고 알려져 있다.

성분명	상품명 1정당 함량 (mg)	약모양	1일 투여횟수
로스글리타존	아반디아 4		1~2
보글리보스	액토스 15		1

**■아반다메트®**

또한 최근에는 아반디아와 메트포르민이 같이 함유된 아반다메트®가 시판되었다. 두 가지 약물의 장점을 같이 갖고 있으므로 앞으로 임상적 응용이 기대된다. 이는 앞에서 각각 기술한 작용기전을 포함하는 약물로 아반디아 4mg에는 메트포르민 500mg가 포함되어 있다. 이는 인슐린저항성과 베타세포의 기능을 개선시키며



따라서 혈당을 단독 치료시보다 유의하게 감소시켰으며 유리 지방산 농도도 감소되고 지질상태도 호전시켰다.

### 알파글루코시데이즈 억제제

식후 고혈당과 심혈관질환간에 관련성이 있다는 역학 조사가 발표된 이후 당뇨병 환자에서 식후 고혈당 조절의 중요성이 강조되고 있다. 이에 따라 혈당조절에 있어 인슐린분비증 첫 분비 시기의 중요성이 부각되면서 이를 개선시키면서 저혈당의 발생도 경감시키기 위한 약제가 관심을 끌고 있다. 이러한 종류의 약제로 인슐린분비를 자극하는 레파글라나이드와 나테글리나이드가 있으며 장에서 당의 소화를 저해하는 알파글루코시데이즈 억제제들이 있다. 특히 알파글루코시데이즈 억제제들은 저혈당이나 체중증가의 부작용을 유발시키지 않아 새로이 진단된 당뇨병 환자나 고령의 환자에게 유용하며, 설폰요소제에 반응이 적은 환자에게 효과적일 수 있으며, 작용기전의 독특한 점 때문에 타 약제와 병합요법시에 부가적인 혈당강하 효과를 기대할 수 있다.

과를 기대할 수 있다.

알파글루코시데이즈 억제제에 속하는 약제는 아카보스(acarbose, 상품명: 글루코바이<sup>®</sup>), 보글리보즈(voglibose, 상품명 : 베이슨<sup>®</sup>), 미글리톨(miglitol) 등으로 글루코바이<sup>®</sup>와 베이슨<sup>®</sup>이 국내에서 시판되고 있다. 이들은 장에서 거의 흡수되지 않는다.

### 작용기전

우리가 섭취하는 탄수화물이 포도당의 형태로 흡수되기 위해서는 소장의 점막에서 이당류, 올리고당, 다당류를 분해해야 한다. 이런 효소들을 알파-글루코시데이즈들(glucosylase, isomaltase, maltase)이라 한다. 알파글루코시데이즈 억제제는 인슐린 작용과 무관하게 이러한 효소들의 작용을 억제하여 포도당으로 분해되는 것을 막음으로써 장에서의 흡수를 억제하여 식후 고혈당을 조절하게 된다. 또한 인슐린분비를 촉진시키며 글루카곤 분비를 억제하는 작용을 가진 일명 인크레틴(incrutin)이라고 불리는 글루카곤 유사펩타이드(glucagon-like peptide-1:GLP-1)의 소장에서의 분비를 촉진한다. 한편 상부 소장에서 소화되지 않은 탄수화물은 하부 소장까지 도달되면서 천천히 흡수된다.

### 종류

#### ■글루코바이<sup>®</sup>(성분명:아카보스)

아카보스는 제 2형 당뇨병치료에 40년간 전 세계적으로 널리 사용된 약이다. 아밀라아제와 소장 점막에 있는 알파-글루코시다제들을 경쟁적으로 저해하는 것으로 공장에서 복합 탄수화물의 소화흡수를 억제함으로써 소장 전체에서

장에서 당의소화를 저해하는 알파글루코시데이즈 억제제들이 있다. 특히 알파글루코시데이즈 억제제들은 저혈당이나 체중증가의 부작용을 유발시키지 않아 새로이 진단된 당뇨병 환자나 고령의 환자에게 유용하며, 설폰요소제에 반응이 작은 환자에게 효과적일 수 있으며, 작용기전의 독특한 점 때문에 타 약제와 병합요법에 부가적인 혈당강하 효과를 기대할 수 있다.

포도당이 흡수되도록 한다. 따라서 이 약제의 주작용은 식후혈당상승을 개선시키는 것이다. 한편 글루코바이는 포도당 자체의 흡수는 억제하지 않으며 유당분해제를 억제하지 않으므로 우유에 들어있는 유당은 정상적으로 소화된다.

설폰요소제와 같이 사용하면 설폰요소제에 기인한 지방형성(lipogenesis)을 억제하고 고중성지방혈증을 예방할 수 있다. 식후 혈당을 30~60mg/dl 감소시키며 공복 혈당을 15~20mg/dl 감소시킨다. 당화혈색소를 0.5~1.0% 감소시키며 식후 인슐린 농도와 중성지방을 낮추나 체중은 변화 없다. 경등도 또는 중등도의 식전 고혈당 환자나 식후 고혈당을 보이는 환자에서 이 약제를 단독으로 사용할 수 있다. 이 약제는 작용이 독특하고 보조적으로 사용될 수 있는 것이므로 타 약제와 병합하는 것이 효과적이다.



#### 용법 및 부작용

글루코바이<sup>®</sup>는 매 식사 중간 또는 식사 직전에 50~100mg씩 복용한다. 주된 부작용은 복부 팽만, 복부불쾌감, 설사 등으로 30%의 환자에서 나타난다. 부작용을 줄이기 위해서는 소량부터(하루 25mg씩 1~2회) 사용하고 수주(2~4주)에 걸쳐 서서히 증량하는 것이 좋다. 소장

하부에서 알파글루코시데이즈가 많이 생성되어 탄수화물 소화능이 증가됨에 따라서 이러한 증상들은 서서히 경감된다. 소화불량증과 같은 부작용으로 인해서 소화제나 제산제와 함께 복용하면 약효의 감소가 있다. 대용량(하루 200~300mg씩 3회)을 사용하는 환자에서 간 효소치가 상승되는 경우가 보고된 바 있으며 이 경우 복용을 중단하면 정상화된다. 이 약제는 임신 및 수유, 염증성 대장질환 환자, 혈청 크레아티닌 농도가 2.0mg/dl 이상인 환자, 또는 간경화증 환자에게는 금기이다.

#### ■ 베이슨<sup>®</sup>(성분명:보글리보즈)

베이슨<sup>®</sup>은 글루코바이<sup>®</sup>와 작용기전은 유사하다. 혈당강하 효과는 글루코바이<sup>®</sup>와 비슷하나 다당류의 분해보다는 이당류가 단당류로 분해되는 과정에 더 억제력이 높아 복부 팽만이나 복부 불쾌감이 적다고 알려져 있다. 하루 0.6~0.9mg을 3회 분복한다. 이 약제는 염증성 대장질환 환자, 혈청 크레아티닌 농도가 2.0mg/dl 이상인 환자, 또는 간경화증 환자에게는 금기이다. 글루코바이와 보글리보즈 모두 단독으로는 저혈당이 발생하지 않으나 다른 약제와 같이 사용된 경우에는 저혈당이 발생할 수 있다. 그러나 이 경우에 설탕이나, 사탕을 먹으면 저혈당에서의 회복이 늦어지므로 포도당을 섭취하여야 한다. >

성분명	상품명 정당 함량 (mg)	약모양	1일 투여횟수
보글리보스	베이슨 0.2, 0.3		3회
아키보스	글루코바이 50, 100.		3회