

# 인슐린 효과 증강제

우리나라 당뇨병환자의 95%를 차지하고 있는 제 2형 당뇨병(인슐린 비의존형 당뇨병)은 크게 두 가지 기전에 의해 발생하게 된다. 하나는 포도당을 사용하고 만들어내는 근육이나 간에서 인슐린이 제대로 작용하지 않는 인슐린 저항성이고, 다른 하나는 인슐린 저항성을 극복하기 위해 췌장에서 인슐린을 많이 만들어야 하는데 필요한 양만큼을 못 만들어내는 인슐린의 상대적 부족 상태이다. 따라서 이 두 과정을 해결하면 혈당을 떨어뜨리고 몸의 포도당 농도를 정상으로 만들 수 있게 된다. 두 번째 과정인 인슐린의 상대적 부족을 해결하여 혈당을 조절하는 것으로 췌장에서 인슐린 분비를 촉진시키는 약제가 설폰요소제, 메글리티나이드이다. 그리고 첫 번째 과정인 인슐린 저항성을 극복하여 혈당을 조절하는 약제가 본 연재에서 다루게 될 메트포르민, 치아졸리디네디온제 계통의 약물로 인슐린이 작용하는 근육, 간에서 인슐린이 보다 효율적으로 작용하게 하여 인슐린 효과 증강제로 분류한다.



송기호 교수 | 건국대학교병원 내분비내과

## 인슐린 효과 증강제의 종류와 효능

### ▲메트포르민 제

**우**리가 밥을 먹지 않은 공복상태에서도 혈당이 유지되는 것은 간에서 포도당을 만들어 내기 때문이다. 이 과정을 전문용어로 포도당 신생이라고 하고 인슐린이 이때 새로 만들어지는 포도당의 양을 조절하여 공복혈당을 80mg/dL에서 100mg/dL사이로 유지시킨다. 당뇨병환자들의 경우 '밤사이 아무것도 먹지 않았는데도 아침에 혈당이 150mg/dL이 넘네, 200mg/dL이 넘네' 라는 푸념을 자주 듣게 된다. 이는 당뇨병환자의 경우 인슐린의 간에 대한 포도당 생산량 조절 기능이 감소하여 포도당 신생이 필요이상으로 많이 되기 때문으로 풀이 된다.

메트포르민제는 간에서 인슐린 작용을 증가 시켜 간의 불필요한 포도당 합성을 감소시킴으로써 혈당을 떨어뜨리게 된다. 이외에도 메트포르민제는 몇 가지 다른 효과를 가지고 혈당을 떨어뜨리게 되는데 근육이나 지방 조직에서 포도당 이용율을 증가시키고 장에서 포도당

흡수를 차단하기도 한다. 메트포르민제는 혈당 저하 효과 이외에도 혈압과 콜레스테롤을 감소시키고, 혈관기능을 개선시키며 혈액순환에 방해가 되는 여러 물질들을 감소 시켜서 동맥경화증을 예방하는 효과도 있다. 현재 가장 많이 사용되는 경구혈당강하제의 하나로 다이아백스 (대웅제약), 글루코파지 (머크제약), 글루파 (다림양행) 등의 상품명으로 출시되고 있다. 하루 2~3회 나누어 식후 바로 먹거나 식사 바로 전 또는 식사 중에 먹게 된다. 최근에는 서방형 형태로 하루 한번 복용으로 24시간 효과가 지속되는 서방정이 출시되어 판매되고 있다.



▲치아졸리디네디온 제

복부비만은 당뇨병의 가장 중요한 위험요소다. 그렇다면 복부비만과 당뇨병이 어떻게 연결될까?

현대인의 많은 열량 섭취와 운동부족으로 인한 과도한 여분의 칼로리는 배 안의 지방조직에 내장지방 형태로 저장 되는데 이것이 흔하게 보는 복부비만이다.

내장지방에 저장되어 있던 지방에너지는 유리지방산이라는 형태로 피속으로 유입이 되고 피속으로 들어온 유리지방산을 근육, 간에서 인슐린 작용을 방해하는 인슐린 저항성을 유발하고 췌장에서는 인슐린 분비세포를 파괴시켜 인슐린 부족을 야기한다.

치아졸리디네디온제는 혈중 유리 지방산을 다시 지방 조직으로 집어넣음으로써 혈중 유리 지방산 치수를 낮추어 근육과 간에서 인슐린 반응을 증가시키고 이를 이용해 혈당을 떨어뜨리게 된다. 또한 치아졸리디네디온제는 췌장의 인슐린 분비세포인 베타세포를 재생시켜 인슐린 분비능력도 증가시키는 효과도 있다. 현재 임상에서는 액토스(릴리제약)와 아반디아(GSK제약) 두 가지가 사용되고 있다.



액토스

아반디아

치아졸리디네디온제 약물

▲두 마리 토끼를 한 번에 잡는다 - 메트포르민, 치아졸리디네디온 병합제

인슐린 효과 증가제로 알려진 메트포르민과 치아졸리디네디온을 섞어 만든 약이 최근 시판되었다.

메트포르민과 아반디아를 섞어서 하나의 약물인 아반다메트 (GSK제약)란 약물로 시판되고 있다. 복합제의 경우 투약이 간편하고 약효가 증가하는 장점이 있는 반면 용량조절과 보험적용의 어려움이 있다.



아반다메트

메트포르민, 치아졸리디네디온 병합제

인슐린 효과 증강제의 처방과 주의사항

▲메트포르민

가격이 저렴하면서 혈당 떨어뜨리는 효과도 큰 메트포르민제 약물은 당뇨병의 가장 무서운 합병증중의 하나인 심혈관 질환(심근경색, 중풍, 말초혈관폐쇄 등) 발생 예방 효과까지 입증되면서 혈당 치료를 시작하는 환자에서 가장 우선 선택되는 약물이다. 특히 다른 약제와 달리 체중 감소 효과와 식욕을 억제하는 효과가 있어 비만형 당뇨병 환자에서는 가장 우선적으로 사용된다.

메트포르민 제의 경우 당뇨병 위험이 높은 환자(내당능 장애 환자, 가족 중 당뇨병이 있는 사람 등)에서 당뇨병 발생을 31% 감소시키는 효과가 입증된 약물로 당뇨병의 예방 약물로도 사용된다.

메트포르민 제는 처음 사용 시 위장관 부작용으로 구토, 구역, 설사 같은 증상이 발생할 수 있으므로 용량을 소량씩 천천히 늘려서 복용한다. 약 먹고 첫 1주 정도는 배가 약간 병병하고 변이 묽게 나오는 등의 위장 증상이 있을 수 있다. 이런 증상은 약을 먹다 보면 장에서 적응이 되어 사라지게 되므로 걱정할 필요가 없다. 그러나 너무 심하게 구토가 난다든지 밥 냄새도 맡기가 싫다든지 설사가 너무 심해 차타기가 겁난다든지 등의 위장증상이 심하게 나타나면 담당 주치의

와 상의해서 다른 약으로 바꾸든지 용량을 줄이든지 해야 한다.

메트포르민의 또 다른 부작용으로는 젖산 산증으로 체 내에 치명적인 젖산이 쌓이는 현상을 말한다. 그러나 이 부작용은 약물 사용 금기 사항만 잘 지키면 거의 발생하지 않는다.

메트포르민을 사용하지 말아야 하는 경우로는 콩팥기능이 나쁜 환자, 심한 심부전증, 간기능 이상자, 80세 이상의 노인, 알코올 중독자 등에서는 사용하지 말아야 하며 CT를 찍거나 전신마취를 하는 경우에는 일시적으로 복용을 멈추어야 한다. 메트포르민 제의 경우 췌장을 자극하여 인슐린을 증가시키는 효과가 없어 약 먹고 식사를 안 하거나 심한 운동을 해도 절대 저혈당이 일어나지 않는다는 장점이 있다.

#### ▲치아졸리디네디온 제

치아졸리디네디온 계열 약물은 당뇨병 발생의 근본적 원인이 되는 인슐린 저항성을 현저히 개선해 주는 효과 뿐 아니라 췌장의 베타세포 재생 기능에 동맥경화 예방 기능이 입증 되면서 미국 등 서구 국가에서는 메트포르민 제 다음으로 권장되는 약물이다. 그러나 가격이 비싸고 효과가 나타나는데 최소 1개월 이상이 걸려 성격이 급한 한국 사람들에게는 효과가 없는 약으로 오인될 수 있으나 일단 약효가 나타나 혈당이 떨어지기 시작하면 그 효과가 다른 약제들 보다 훨씬 장기간 동안 지속되는 이점이 있다.

치아졸리디네디온 제의 가장 큰 부작용은 체중증가와 몸이 붓는 것이다. 대개 2~3kg 정도의 체중 증가가 생긴 다음 일정하게 유지가 되는 것이 대부분이지만 심한 경우 5kg 이상 증가하는 경우도 있다. 드물게 간기능 이상이 생기는 경우도 있으므로 약을 복용하는 도중 원인 모를 구역, 구토, 피로, 쇠약감 등이 생기면 간기능 검사를 받아보는 것이 권장된다.

메트포르민과 마찬가지로 당뇨병 고위험군에서 당뇨병 발생 예방 효과가 입증되었으나 워낙 고가이고 예방적 목적에는 의료보험 적용이 안 된다는 점으로 인해 예방 약으로 상용화되기는 힘들 것으로 보인다. 메트포르민과 마찬가지로 치아졸리디네디온 계열 약물도 약 먹고 식사를 안 하거나 심한 운동을 해도 절대 저혈당이 일어나지 않는다. 단 설펜요소제 약이나 인슐린과 같이 사용할 때는 저혈당이 생길수도 있으나 이는 설펜요소제나 인슐린에 의한 효과이다.

치아졸리디네디온과 관련한 최근 가장 논란이 되는 것은 심혈관계 위험도 증가이다. 치아졸리디네디온 계열 약제 중 하나인 아반디아는 심혈관 질환을 증가시킨다는 보고는 전세계 수백만 아반디아 복용자들에게 큰 불안을 안겨주고 많은 수의 환자가 다른 약제로 변경하게 되었다. 그러나 아반디아를 이용한 심장병 예방 연구가 계속 진행 중에 있으므로 이 결과가 나와야 좀 더 확인한 인과관계가 규명될 것으로 생각되며 중간발표에서는 아직 심근경색 같은 관상동맥질환을 늘이지 않은 것으로 확인되었다.

따라서 현재 이 약제를 복용하고 있는 환자는 임의로 약을 끊거나 줄이지 말고 꼭 주치의와 상의 후에 약물 지속여부를 결정해야 한다.

이상으로 경구혈당강하제 중 인슐린 효과 증강제인 메트포르민과 치아졸리디네디온 계열 약물에 대해 살펴 보았다. 췌장 베타세포에서 인슐린을 짜내 췌장에 무리를 줄 수 있는 설펜 요소제와 달리, 인슐린 효과 증강제들은 췌장세포를 보호하는 작용을 함과 동시에 당뇨병 발생의 근본 원인인 인슐린 저항성을 차단시키고 심혈관 질환 예방 효과까지 가지고 있어 앞으로도 많이 사용될 약물로 생각된다. 