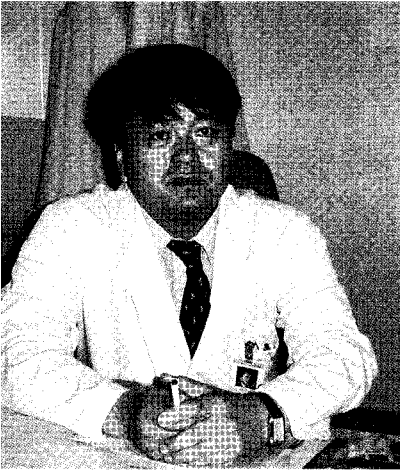


인슐린저항성의 치료



최영식
고신외대 내분비내과 교수

당뇨병의 치료는 당뇨병의 형태에 따라 다르다. 인슐린분비장애로 발생하는 제 1형 당뇨병의 경우는 반드시 인슐린으로 치료하여야 하나, 제 2형 당뇨병은 인슐린저항성이 주된 원인으로, 인슐린저항성을 개선시킬 경우 혈당이 조절될 뿐 아니라 예방 또한 가능하다고 한다. 당뇨병의 치료원칙은 식사요법과 운동요법이 기본이며, 식사요법 및 운동요법을 시행하여도 혈당이 조절되지 않으면 경구 혈당강하제나 인슐린으로 치료한다. 그러나 만약 공복혈당이 200mg/dl를 초과할 경우에는 초기에라도 약물요법을 시행하여 치료한다.

약물요법에 사용되는 경구용 혈당강하제는 크게 인슐린분비를 증가시키는 인슐린분비 촉진제와 인슐린 작용 및 효과를 증강시키는 약제가 있다.

인슐린분비 촉진제로는 설폰요소제가 있으며, 인슐린효과 증강제로는 비구아니드계 약물, 알파글루코시다제 억제제 및 치아졸리디네디온계 약물이 있다. 인슐린효과 증가제들의 주된 작용부위는 간, 근육, 지방조직 및 장관이다. 이들 약제는 인슐린이 작용하는 주된 장기에서 인슐린감수성을 증가시켜 혈당조절을 용이하도록 한다. 또한 이들 약제는 인슐린분비를 촉진시키는 작용이 없기 때문에 단독으로 사용할 경우 저혈당이 발생하지 않는다.

본란에서는 경구혈당강하제 중 말초조직에서의 인슐린저항성을 개선하여 혈당을 조절하는 약제에 대해서 알아보기로 한다.

설펜요소제

인슐린분비를 촉진시켜 혈당을 강하시키는 약제인 설펜요소제는 인슐린분비작용뿐만 아니라 간에서 포도당생성을 억제하고, 말초조직에서 인슐린저항성을 개선시키는 체장 외 효과가 있다고 한다.

그러나 인슐린분비장애를 가진 제 1형 당뇨병 환자의 치료에 설펜요소제의 효과가 없는 것을 볼 때 체장 외 효과는 매우 적은 것으로 생각된다. 설펜요소제 중에서도 2세대 약제인 글리메피라이드(Glimepride)는 기존의 설펜요소제에 비해 체장 베타세포에서의 결합부위가 다르고 수용체와 상호작용하는 시간이 짧기 때문에 인슐린분비를 자극하는 효과는 기존약제에 비해 적은 대신 말초조직에서의 인슐린 효과를 증대시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

비구아니드제

비구아니드계 약물로는 메트포르민과 펜포르민이 있다. 펜포르민은 유산증을 유발하여 현재는 사용이 금지된 상태이다. 그러나 메트포르민은 유산증의 빈도가 매우 낮으며, 비만형 당뇨병 환자에서 체중감소의 효과가 있을 뿐 아니라 비비만형 당뇨병 환자에서도 혈당조절 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

메트포르민의 작용기전은 완전히 밝혀지지 않았지만 간에서의 포도당신생을 억제하고, 소장에서 당흡수를 억제할 뿐 아니라, 근육 및 지방조직 등의 말초조직에서의 인슐린작용의 강화하여 인슐린저항성을 개선한다. 메트포르민은 단독으로도 사용이 가능하며, 경우에 따라 혹은

설펜요소제와 병합요법으로도 사용이 가능하다. 이 약제는 식욕을 감소시키고, 평균적으로 6개월에 3~5kg의 체중을 감소시키므로 비만한 당뇨병 환자에게 효과가 있다. 이 약제는 단독으로 사용할 경우에는 저혈당을 일으키지 않는다.

메트포르민의 주된 부작용은 식욕감퇴, 구역, 복부불쾌감, 설사 등과 같은 소화기계 부작용으로 10~30%의 환자에서 관찰된다. 이러한 부작용은 대개 일과성이고, 약제 용량을 소량부터 시작하여 점차 늘려 복용하면 최소화시킬 수 있다고 한다. 메트포르민은 다른 비구아니드제와 달리 유산증이 큰 문제가 되지 않으나 유산증 발생 가능성이 있는 간 및 신장기능 부전증, 알콜중독증 및 심혈관계질환에는 사용하지 않아야 한다.



알파-글루코시다제(α-Glucosidase) 억제제

알파-글루코시다제는 소장에서 다당류를 단당류로 분해시킨다. 따라서 알파글루코시다제 억제제는 이 효소를 억제함으로써 복합탄수화물의 소화 및 흡수를 지연시켜 식후혈당을 떨어뜨린다. 흡수가 지연된 탄수화물은 대장내 세균에 의해 분해되어 복부팽만감, 복명, 설사 등이 나

타날 수 있다. 1~2 개월 이상의 식사요법과 운동요법으로도 식후혈당이 200mg/dl 이상인 경우에 1차 치료로 사용할 수 있다. 이 약제를 사용할 때는 제산제와 소화제를 같이 사용하지 않는 것이 좋다.



치아졸리딘디온계 약물

치아졸리딘디온계 약물으로는 트로글리타존, 폴리글리타존, 로지글리타존 등이 있으며, 이중 트로글리타존(Rezulin, Noscald)은 최초로 FDA 승인을 받고 상품화되었으나 간독성 및 간기능 부전의 심각한 부작용으로 미국 및 영국에서 판매가 중단된 상태이고 현재 국내에서는 로지글리타존(아반디아)과 폴리글리타존(엑토스)이 시판되고 있다. 치아졸리딘디온 제제는 인슐린저항성 실험동물모델 및 제 2형 당뇨병 환자에서 뚜렷한 혈당강하 효과를 보이며, 저혈당을 유발하지 않고 인슐린 분비를 유의하게 증가시키지 않는 것으로 알려져 있다.

치아졸리딘디온계 약물은 지방세포에서 포도당 및 지방산의 증가시켜 지방합성을 유발하고, 근육조직에서는 포도당 섭취를 증가시켜 당원 합성 및 포도당 이용률을 증가시키며 간에서의 당합성을 감소시킨다. 또, 제 2형 당뇨

병 및 비만증 환자에서 고혈당, 고인슐린혈증, 고중성지방혈증, 유리지방산 및 혈압을 감소시킨다. 제 2형 당뇨병 환자들에 투여시 공복혈당 농도를 투여 후 2주 이내에 감소시키고, 당화혈색소 농도는 사용 후 8주 이내에 감소시키는데, 단독요법시 당화혈색소 감소가 1% 이하정도 밖에 되지 않아 초기치료의 단독요법으로는 잘 이용되지 않는다.

그리고, 인슐린분비의 결함이 있는 환자일수록 치아졸리딘디온계 약물에 반응하지 않게 된다. HDL-콜레스테롤의 상승(5~10%), 중성지방의 감소(10~20%) 및 LDL-콜레스테롤의 상승(10~15%) 등도 보고되어 있다. 또한 당뇨병 발생 전 단계인 내당능장애 치아졸리딘디온계 약물을 상해 환자에게 치아졸리딘디온계 약물을 복용한 후 시행한 경구당부하 검사에서 포도당 반응이 유의하게 감소하는 것으로 보고되어 있다.

제 2형 당뇨병의 치료에 무엇보다도 중요한 것은 식사 및 운동 등의 생활습관의 개선이 중요하다. 이러한 생활습관의 개선은 약제 복용 중에도 반드시 지켜져야 한다. 또한 경구혈당 강하제를 선택할 때에는 환자 개개인의 특성을 고려하여 처방되어 져야한다. 또한 인슐린저항성은 제 2형 당뇨병 발생의 주된 원인이 되며, 대사증후군의 원인이 된다. 이러한 인슐린저항성을 개선시킬 경우 당뇨병 뿐 아니라 고지혈증, 고혈압 등의 대혈관 합병증의 발생 또한 줄일 수 있으므로 당뇨병 치료에 있어 반드시 고려되어야 한다. 