

# 췌장 흡몬 혈당 강하제

# 학습목적

- 각조직에 대한 insulin의 작용을 이해하고, insulin과 혈당 강하제의 임상 용도를 설명한다.

# 학습목표

1. Insulin과 그 수용체의 구조 및 기능에 대하여 설명한다.
2. Insulin 제제를 작용 시간에 따라 분류하고, 각각의 예를 2가지 이상 열거한다.
3. Insulin 치료 시 나타날 수 있는 부작용 및 이에 대한 대처방법을 설명한다.
4. Sulfonylurea의 작용기전에 대하여 설명하여라.
5. Sulfonylurea와 biguanide 유도체의 차이점을 설명한다.

## A. 당뇨병의 종류

특징	제1형 당뇨병	제2형 당뇨병
연령	30대 이전	40대 전후
종류	갑작스러운 발병	서서히 진행되는 발병
영양상태	보통 마른 체격	보통 비만 체격
증상	조갈증(Polydipsia), 다식증(polyphagia), 다뇨증(polyuria)	거의 없음
케톤증	적당한 근력운동이나 식이요법을 하지 않는한 빈번하게 일어남	감염이나 스트레스로 인한것 외에는 거의 일어나지 않음
내인성 인슐린	거의없음	존재: 그러나 비만에는 별 효과가 없음.
관련된 지질 기형	빈번한 과콜레스테롤혈증	콜레스테롤과 트리글리세리드가 종종 높아짐; 탄수화물에 의한 고중성지방혈증
인슐린 치료	필요함	오직 20-30% 환자에게만 필요
저혈당 약물	사용되지 않음	임상적으로 필요함
식이요법	혈당조절을 위해 인슐린이 의무적으로 필요함	혈당조절을 위한 식이요법이면 충분함

## B. 당뇨병의 발병

### 제1형 당뇨병

- 1) 당다뇨증(Polyuria), 조갈증(Polydipsia), 체중감소(Weight loss), 시력저하(Blurred vision)
- 2) 인슐린을 생산하는 beta-cell의 파괴
  - 자가면역 파괴
  - 대개 lymphocytic infiltration이 원인
  - suppressor-inducer T cell의 증가 또는 helper-inducer T cell의 감소
  - anti-islet cell antibodies (ICAs)의 출현

### 제2형 당뇨병

- 1) 인슐린 분비 부전(Impaired insulin secretion), 말초성 인슐린 저항증(peripheral insulin resistance), 과도한 간장 글루코오즈의 생산(excessive hepatic glucose production)
- 2) 지방세포에서 분비되는 몇몇 생물학적 생산물질들은 (leptin, TNF-a, free fatty acids, resistin, adiponectin) 인슐린 분비, 인슐린 활동 등을 조절한다.
- 3) insulin receptor (insulin clamp technique)는 두드러지게 감소하지 않는다.
- 4) insulin receptor의 구조 또는 tyrosine kinase에서 기형은 나타나지 않고, 완전한 기능을 한다.
- 5) 인슐린에 의해 조절되는 tyrosine kinase의 자극과 autophosphorylation 은 제2형 당뇨병에서는 차이가 없다.

## C. 인슐린 수용체

수용체는 single polypeptide precursor와 같은 target cells에서 합성된 다음 분열되어 membrane으로 삽입된다.

$$ED_{50} \text{ range} = 10^{-11}M$$

$$Kd \text{ (binding)} = 10^{-9}M$$

$\beta$ -agonist : cAMP  $\uparrow$ , phosphorylation

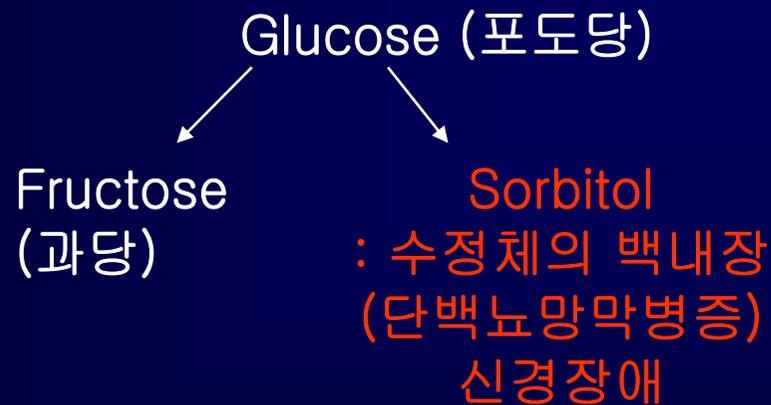
- 1) beta subunits의 특정 serine과 threonine residues : insulin binding의 억제와 tyrosine kinase 활성을 일어나게 한다.
- 2) Receptor의 내재화를 일어나게 한다.

## Glucose transporters

Transporter (운반체)	Tissues (조직)	Glucose Km (mmol/L)	Function (기능)
<b>GLUT1</b>	모든 조직, 특히 뇌의 적혈구	1-2	포도당의 기본 흡수; 혈액과 뇌 사이의 수송
<b>GLUT2</b>	췌장의 $\beta$ cells, 간, 신장, 장	15-20	인슐린 분비의 조절, 다른 양상의 항상성
<b>GLUT3</b>	뇌, 신장, 태반, 다른 조직들	<1	뉴론과 다른 조직으로의 흡수
<b>GLUT4</b>	근육, 지방질	= 5	인슐린은 포도당의 흡수를 조절
<b>GLUT5</b>	장, 신장	1-2	과당의 장내 흡수

## D. 인슐린의 분비

- ATP sensitive  $K^+$  channel determines the resting potential of  $\beta$ -cells
- 포도당 물질대사:  $\uparrow$ ATP  $\rightarrow$   $K^+$  채널의 닫힘  $\rightarrow$  depolarization  $\rightarrow$   $Ca^{2+}$  채널의 열림



### $\uparrow$ 인슐린 분비 증가

- 1) **Glucagon**
- 2) **ACTH**
- 3) **Growth hormone**
- 4) **Secretin**
- 5) **Gastrin**
- 6) **CCK**
- 7) **Pancreozymin**
- 8) **Cholinergic agonist**

### $\downarrow$ 인슐린 분비 감소

- 1) **Somatostatin**
- 2)  **$\alpha$ -adrenergic agonist**

## E. 인슐린 형식

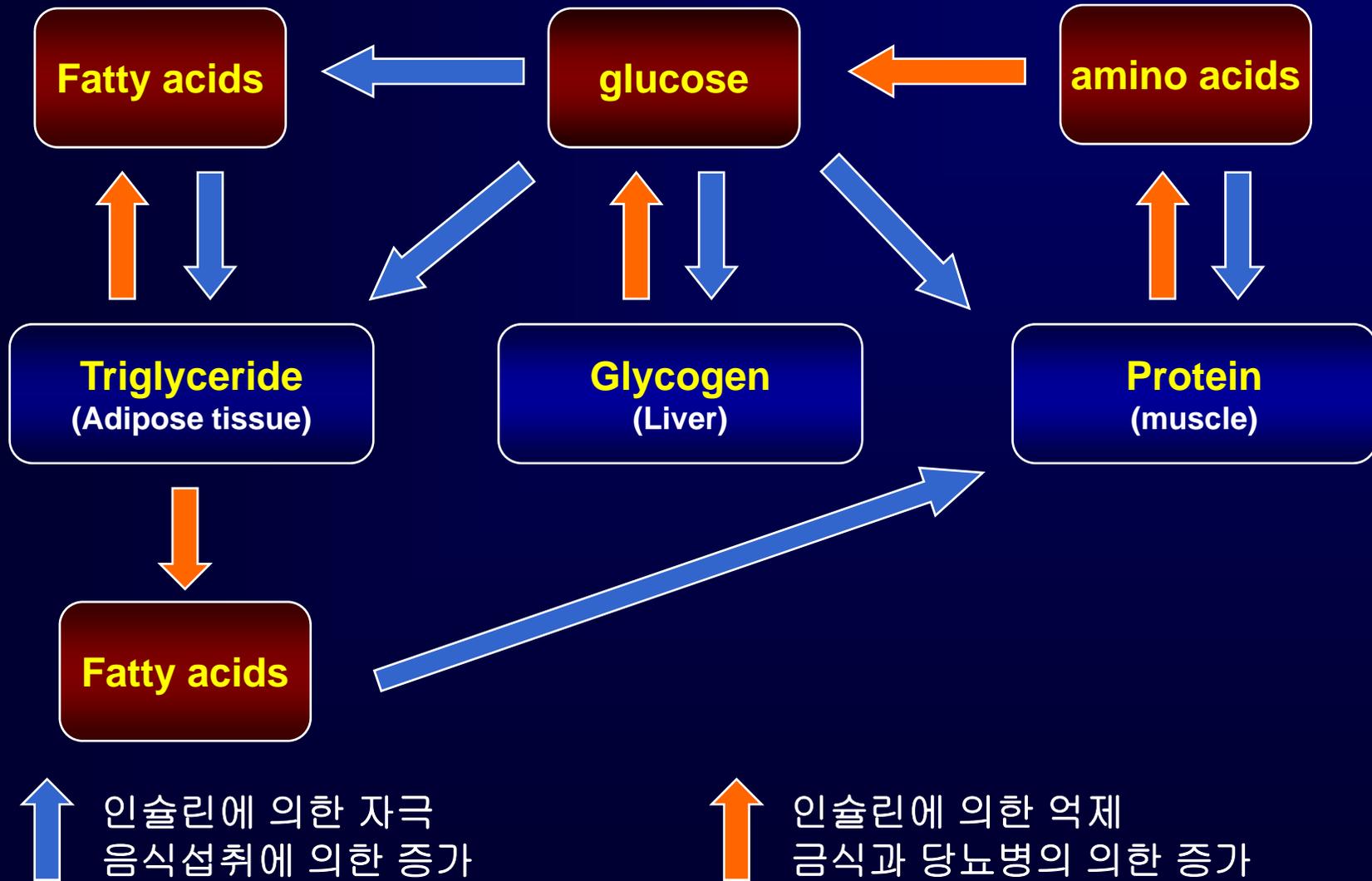
Insulin Type (인슐린 타입)	Onset (hr) (시작시간)	Duration (hr) (지속시간)	Peak (hr) (최고점)	Other Characteristics (다른 특성들)
<b>Rapid action</b> regular, crystalline zinc insulin [CZI] Lispro, insulin aspart	0.5-1.0  <0.25	3-6  3-4	2-3  0.5-1.5	피하 주사; 식사 30-60분 전 투 여
<b>Intermediate</b> (Lente, neutral protamine Hageform[NPH] insulin)	2-4	10-20	4-10	주사 10분 전에 CZI 를 섞을 필요 없음.
<b>Long acting</b> (Ultralente)	8-14	24-36	최소	Because of very long-half life, new steady state is not reached for 4-5 days after change in dose

∴ Human insulin → humulin R, Novolin R

## 일반적으로 멀티 투약시 인슐린의 투여방법

- A. 대표적인 split-mixed 투여방법은 regular와 intermediate-action이 복합된 인슐린을 1일 2회 주사하는 것으로 이루어져 있다.
- B. intermediate-acting 인슐린의 저녁 투약은 다음날 아침 이용할 수 있는 인슐린의 총량이 증가되게 하기 위해 취침시간까지 지연되어진다.
- C. 혼합된 ultralente 인슐린의 투여.
- D. 연속적인 피하의 인슐린 주입.

## F. 인슐린 활성의 개관



## G. 부작용

- 1) 심한 저혈당증 (Severe hypoglycemia)
- 2) 인슐린 과민반응 (Insulin allergy)
- 3) 인슐린 지방비후 (Insulin lipodystrophy)
- 4) 비만

## H. 저혈당 vs. 당뇨 혼수

	Hypoglycemic Coma (저혈당 혼수)	Diabetic Coma (당뇨병의 혼수)
<b>Onset</b> (시작)	신속함	점차적임 – over days
<b>Acidosis, dehydration</b> (산혈증, 탈수증)	없음	++++
<b>Preceding infection</b> (이전의 감염)	없음	일반적임, 종종 구토와 설사
<b>Skin</b> (피부)	창백함, 발한	뜨겁거나 건조함
<b>Respiration</b> (호흡)	일반적이거나 얇음	깊음 – ‘air hunger’
<b>CNS</b> (중추신경계)	불안, 가끔의 경련; 바빈스키 신호	일반적으로 우울함

### III. 경구용 저혈당과 항고혈당 물질들의 약리학

## **Sulfonylurea** : 술폰닐 요소 (혈당 강하 작용이 있는 당뇨병의 경구약)

### **A. 약리학적 활성:**

- 1) 경구 또는 비경구로 저혈당 수준에서 준다.
- 2) 췌장 기능이 존재 할때만 효과가 있다.
- 3) 표준의 물질대사 상태에서에서만 효과가 있다.
- 4) 환자들이 이 약을 투약하면 체중이 증가되는 경향이 있다.

### **B. 활성 매커니즘**

- 1) 포도당이 결여되더라도, 췌장의 beta-cell로부터 인슐린의 분비를 자극시킨다.  
(by inhibiting channel and activating calcium influx) 게다가, 포도당으로부터 조절된 인슐린의 분비를 가능하게 한다.
- 2) 장기적으로 사용하면 islet cell의 증식을 자극한다
- 3) insulin inhibiting receptor의 퇴화에 의한 인슐린은 조직 민감도를 개선한다.
- 4) 바람직하지 않은 인슐린의 투여는 활성을 더욱 느리게 한다.
- 5) 간에서의 포도당 유출을 감소시킨다.
- 6) 포도당의 말초 사용효율을 증가시킨다.

## C. 부작용

- 1) 저혈당 위험 (Hypoglycemic crisis)
- 2) 알레르기 피부반응 (Allergic skin reaction)
- 3) 골수의 침하 (Bone marrow depression) : 백혈구 감소증 (leukopenia), 혈소판 감소증 (thrombocytopenia), 과립세포 감소증 (agranulocytosis)
- 4) barbiturates와 다른 sedative-hypnotics의 효과를 더해준다.
- 5) circulating ADH의 활성을 더해준다 : ex) chlorpromide causes water retention
- 6) GI upsets

• **Contraindication : renal impairment, hepatic disease**

## 미국에서 일반적으로 이용하는 **Sulfonylureas**

Generic Name (이름)	Daily-Dose Range (mg) (하루 복용량)	Duration (hr) (지속시간)	Comments (설명)
<i>First generation</i> Chlorpropamide	100-750	>36	-Disulfiram과 비슷한 효과; 저나트륨혈증 또 는 장기의 저혈당증을 일으킬 수 있다; 1일 1회 투여
Tolbutamide	500-3,000	6-12	- 간에서의 대사; 신부 전증 환자에게 사용하기 위한 안전한
Acetohexamide	250-1,500	12-18	sulfonylurea.
Tolazamide	100-1,000	12-24	- 대사산물 활성을 위한 간에서의 대사
<i>Second generation</i> Glyburide Glybenclamide Gliclazide	2.5-20	18-24	- 저혈당 발달 환자들에 게 1일 1~2회 투여하지 않으면; 보다 적은 부작용 과 약물 상호작용을 가져온다 - 1일 1~2회 투여
Glipizide	5-40	12-18	

## Meglitinide : 메글리티나이드 (인슐린 분비 촉진제)

### <Repaglinide, Nateglinide : 경구 혈당 강하제>

- **약리적 활성**

- Sulfonylurea과 유사함
- 경구 또는 비경구로 저혈당 수준에서 준다.
- 췌장 기능이 존재 할때만 효과가 있다.

- **활성 매커니즘**

- 췌장  $\beta$ -cells 에서 Closing ATP-dependent potassium channel

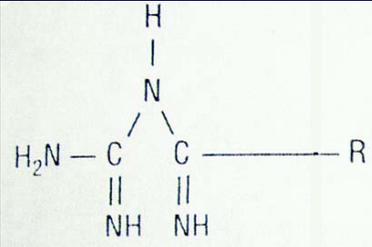
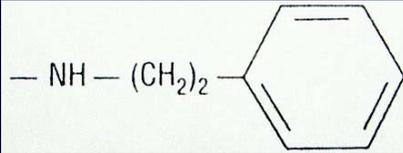
- **약물 동력학 :**

- 경구투여
- 반감기는 대략 한시간
- repaglinide의 작은 비율 (약 10~15%)은 신장에 의해 대사된다.
- Nateglinide은 주로 간에 의해 대사되고, 약의 16%는 신장에 의해 변하지 않는 형태로 분비된다.

- **금기 : 신장 장애, 간장 질병**

## Biguanide : 비구아니드 (인슐린 감각제)

- 1)  $\beta$ -cells의 기능이 요구되지 않는다.
- 2) 대체로 간에서 gluconeogenesis를 감소시킨다.
- 3) sulphonylurea 약물과 결합할 수 있다.

<b>Biguanide</b>		<b>Daily Dose</b> (1일 투약량)	<b>Duration of Action</b> (hours) (활성 지속시간)
<b>Phenformin (DBI, Meltrol-50)</b>		<b>0.025-0.15g as single dose or in divided doses</b>	<b>4-6</b> <b>8-14</b>
<b>Buformin</b>	<b>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub></b>	<b>0.05g-0.3g in divided doses</b>	<b>10-12</b>
<b><u>Metformin</u></b>	<b>-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>	<b>1-3g in divided doses</b>	<b>10-12</b>

# Biguanide

- **약리적 활성**

- 간장에서 포도당의 산출을 감소시킨다.
- 장으로부터 포도당의 흡수를 억제한다.
- 근육과 지방세포에 의한 포도당 흡수를 증가시킨다.

- **활성 매커니즘**

- cAMP dependent protein kinase의 활성화에 관여한다.
- cell surface에 GLUT4의 promoting translocation에 의한 포도당 수송을 증가시킨다.

- **약물 동력학 :**

- 경구 투여
- 반감기는 2~4 시간 정도
- 소변으로 변화없이 배출된다.

- Phenformin (펜포르민: 경구용 혈당 강하제): Lactic acidosis (Withdrawn from US market) , FDA에 의해 유일하게 승인받아 사용되고 있는 물질

- **부작용 :**

- 1) 일시적인 GI 방해
- 2) Rate lactic acidosis
- 3) 저혈당증 없음, 체중 증가 없음

- **금기 : 신장 장애, 간장 질병**

# Thiazolidinediones : 인슐린 감작성 약물

<Rosiglitazone, pioglitazone : 인슐린 분비 촉진제>

- **약리적 활성**

- 인슐린 민감도 증가
- $\beta$ -cell 보호

- **활성 매커니즘**

- thiazolidinedione receptor를 통한 transcription factor PPAR- $\gamma$ 의 활성
- 최적의 인슐린 민감도를 위해 요구된 encoding enzymes과 proteins mRNAs의 증거

- **약물 동력학 :**

- 경구투여
- Rosiglitazone의 반감기는 3~4 시간
- 간에서 활발하지 않은 산물로 대사
- 담즙에서 분비

- **부작용 :**

- 1) 분비액 억류
- 2) 체중 증가
- 3) Troglitazone을 제외한 간독성

- **금기 : 간장 질병, 총혈성 심장 결핍**

## $\alpha$ -glucosidase 억제제

<Acarbose, miglitol : 포도당 흡수 억제제>

- 약리적 활성

- 단당류의 산출을 방해한다.
- 혈당 농도에서 발생이 잘 일어나지 않는다.

- 활성 매커니즘

- $\alpha$ -glucosidase 억제

- 약물 동력학 :

- The amount of acarbose absorbed systemically is negligible
- Miglitol의 반감기는 2시간
- 소변으로 변화없이 배출된다.

- 부작용 :

- 1) 탄수화물의 흡수 불량
- 2) 복부 통증, 설사, 위장에 가스가 참 (contraindication to irritable bowel syndrome)