

# 글루카곤양펩티드-1(GLP-1) 유사체와 Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV) 억제제

경희대학교 의과대학 내분비내과

오승준

## Glucagon-like Peptide-1 Analogue and Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors

Seungjoon Oh

Department of Endocrinology and Metabolism, College of Medicine, Kyung Hee University

### 서 론

당뇨병 치료에 있어 정상혈당에 근접한 엄격한 혈당조절은 당뇨병 합병증 예방에 필수적이라는 사실은 대규모 임상 연구들을 통해 이미 잘 알려져 있는 사실이다. 인슐린을 제외하고 다른 호르몬으로 혈당을 낮출 수 있는 후보 약제로는 글루카곤양펩티드-1(glucagon like peptide-1, GLP-1)이라는 호르몬이 있다. 장의 L 세포에서 장관 내 영양분 또는 혈당 농도에 자극을 받아 분비되는 호르몬으로서 강력한 인슐린 분비 자극을 하는 호르몬으로 포도당 농도에 자극을 받은 인슐린 분비를 강화하는 성질을 갖고 있어 전혀 저혈당이 발생하지 않는다는 장점이 있으나, 혈중 반감기가 2분에 지나지 않아 약제로 개발하는 데는 많은 장애가 있었던 후보 약제였다. 작용시간이 짧아서 문제가 되던 이 호르몬의 단점을 극복하기 위한 노력으로 최근 혈중에 GLP-1을 파괴하는 dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV)라는 효소에 대해 저항성을 갖는 GLP-1 유사체와 DPP-IV 억제제라는 두 가지 방법으로 치료제를 개발하여 현재 3상 임상연구 중으로 조만간 임상에서 사용할 수 있는 단계까지 개발이 되어 있는 상태이다. 당뇨병 치료를 위하여 다양한 형태의 새로운 약제들이 개발되고 있지만 여기에서는 현재까지 개발된 GLP-1 유사체에 관하여 다루어 보겠다.

### GLP-1 유사체와 DPP-IV 억제제

GLP-1은 회장과 대장의 L 세포에서 분비되는 인크레틴(incretin) 호르몬으로 1985년 처음 발견되었다. 이 호르몬은 Glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)와 더불어 인크레틴 반응의 90%를 담당한다. GLP-1의 주요한 작용

은 인슐린 분비를 증가시키는 것으로 포도당 농도에 따른 인슐린 분비를 증강시키는 특징이 있어 저혈당이 발생하지 않는다. 이런 특징 때문에 GLP-1은 제2형 당뇨병 치료에 좋은 치료방법이 될 수 있다. 또한 GLP-1은 상부 소화기관의 운동 저하, 식욕 억제 등의 작용이 있고 기존에 존재하는 췌장의  $\beta$  세포를 증식시킬 수도 있다. 그러나 GLP-1의 혈중 반감기는 약 2분 정도로 매우 짧기 때문에 약제로 개발하기에는 큰 단점을 갖고 있다. 만약 이런 점을 극복할 수 있는 변형된 GLP-1 (반감기가 긴) 유도체 혹은 GLP-1의 파괴를 억제시켜 GLP-1의 혈중 농도를 높일 수 있는 방법을 개발할 수 있다면 제2형 당뇨병 치료의 새로운 방법을 개발할 수 있다.

### GLP-1의 생성과 분해

GLP-1은 30개의 아미노산으로 구성되어 있으며 전구호르몬인 전구글루카곤(proglucagon)으로부터 만들어진다. GLP-1의 아미노산 서열은 모든 포유류에서 100% 동일하다[1]. 전사후과정에 의하여 췌도  $\alpha$  세포에서는 글루카곤이 만들어지며 회장과 대장의 L 세포에서는 GLP-1이 만들어지게 된다. 생산된 GLP-1은 활성화되기 위하여 N 말단의 일부가 잘려지면서 GLP-1 (7-37) 또는 GLP-1 (7-36) amide 형태가 된다. 생성된 GLP-1은 체내에서 dipeptidyl peptide IV (DPP-IV)라는 효소에 의해 N 말단의 2개의 아미노산이 끊기면서 GLP-1 (9-36) amide가 되고 활성도 또한 없어진다[1].

GLP-1의 수용체는  $\beta$  세포 표면에서 발현된다(G protein coupled heptahelical receptor). GLP-1이 수용체와 결합하면 전사인자인 pancreatic duodenal homeobox-1 (PDX-1)의 상향조절(upregulation)을 통하여 인슐린 유전자의 전사와

**Table 1.** Actions of GLP-1

1. Insulin secretion
(a) potentiates glucose-induced insulin secretion
(b) enhances all steps of insulin biosynthesis
(c) upregulates insulin gene expression
(d) upregulates expression of genes essential for $\beta$ cell function
(e) mitotic for $\beta$ cells
(f) promotes differentiation of duct progenitor cells
(g) inhibits apoptosis
2. Inhibits glucagon secretion
3. Inhibits gastrointestinal secretion and motility
4. Inhibits appetite and food intake

증식이 증가된다.

### GLP-1의 효과(Table 1)

#### 1. 인슐린 분비 증가

가장 강력한 인슐린 분비 증가 물질 중 하나로 half-maximal effective 농도는 약 10 pmol/L이다[2]. 인슐린 분비 증가는 엄격히 포도당 농도에 비례하여 이루어진다. 혈당이 4.5 mmol/L 이하로 떨어지면 인슐린 분비에 대한 효과는 없다. 그러므로 GLP-1이 작용하기 위해서는 어떤 특정한 포도당 농도가 필요하며, GLP-1은 포도당에 의한 인슐린 분비 촉진 작용을 강력하게 강화시킨다.

#### 2. $\beta$ 세포의 증식

GLP-1의  $\beta$  세포에 대한 증식 효과가 있다는 것이 밝혀졌다.  $\beta$  세포의 증식뿐 아니라 췌관 상피세포의 원시세포로부터 새로운  $\beta$  세포의 분화도 자극한다[3,4]. 나이가 든 당불내성 쥐에게 GLP-1을 투여한 결과  $\beta$  세포의 증식이 유도되었을 뿐 아니라 당불내성도 개선되는 효과를 보였다[5]. 최근에 GLP-1은 사이토카인과 유리지방산에 의해 유도된  $\beta$  세포의 세포자멸사를 억제시킨다는 보고가 있다.

#### 3. 글루카곤 분비 억제

$\beta$  세포에 대한 작용 외에 GLP-1은 글루카곤 분비도 억제시킨다[6]. 이런 현상을 일으키는 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았다. 임상적으로 중요한 점은 글루카곤 분비 억제는 포도당 농도에 비례하여 이루어진다는 것이다. 높은 혈당에서는 글루카곤 분비를 억제하고 낮은 혈당에서는 글루카곤 분비가 억제되지 않아 저혈당이 발생한 상황에서도 심각한 문제를 유발하지 않는다.

#### 4. 소화기관에 대한 효과

GLP-1은 소화기관의 분비 및 운동을 억제시키며, 특히

위장 운동을 억제시킨다[7,8]. 생리적으로 GLP-1의 주요한 기능 중의 하나는 원위부 소장에 영양소가 다 흡수되지 않고 존재할 경우 내분비적 기전에 의하여 상부 위장관의 운동과 분비를 억제시키는 것이다[8]. 이것은 GLP-1의 인슐린 분비 촉진 작용보다 더 중요할 수도 있다. 그러므로 음식 섭취 중 GLP-1을 정맥주사하면 용량에 비례하여 인슐린 반응이 감소될 수 있다. 동시에 위장을 비우는 속도가 늦어져 결과적으로 인슐린 분비를 자극할 영양소의 흡수를 지연시키게 된다.

#### 5. 식욕억제

GLP-1이 생리적인 양보다 많을 경우 정상인에서 조기 포만시키고 음식물 섭취를 감소시킨다[9]. 이러한 효과는 비만 환자[10]나 비만한 제2형 당뇨병 환자[11]를 대상으로 한 연구에서 같은 결과를 보였다. 이는 GLP-1이 위장의 운동을 저하시켜 포만감을 증가시키는 작용과 시상하부에 있는 GLP-1 수용체에 작용하여 식욕을 떨어뜨리는 것으로 생각하고 있다.

### 제2형 당뇨병에서 GLP-1의 효과

GLP-1을 처음 이용하여 당뇨병에 효과가 있다는 보고는 1992년에 있었다. 이들은 인공췌장을 사용하여 GLP-1을 점적하는 동안 거의 인슐린이 필요 없이 혈당이 정상화될 수 있음을 보고하였다. 그 후 Nauck 등[12]은 경구혈당 강하제에 대하여 2차 실패가 온 당뇨병 환자들을 대상으로 4시간 동안 GLP-1을 점적하여 혈당이 완전히 정상화시켜 GLP-1의 당뇨병 치료제로서의 가능성을 보여 주었다. 이들 환자들의 평균 공복시 혈당은 13 mmol/L였고 당화혈색소 역시 높았으나 GLP-1은 효과가 있었다.

그 후 계속된 연구에서 모든 제2형 당뇨병 환자에서 당뇨병의 심한 정도나 유병기간, 과거 치료의 종류, 합병증 동반의 유무와 관계없이 혈당저하를 보여 주었다[8,13,14]. 또한

제2형 당뇨병 환자를 대상으로 GLP-1을 1주일까지 지속적으로 정맥 점적하여 규칙적인 식사를 하는 가운데에서도 거의 정상적인 혈당치를 유지시켰다[15,16].

### GLP-1의 임상적용을 위한 시도들

여러 가지 다양한 효과들에도 불구하고 체내에서 빠른 속도로 파괴되기 때문에 GLP-1이 제2형 당뇨병 치료에 적용되는데 오랜 시간이 걸렸다. 이를 극복하기 위해 현재 진행 중인 시도들은 다음과 같은 것들이 있다. 1) DPP-IV에 대한 저항성이 있는 GLP-1 유사체 개발, 2) DPP-IV 억제제 개발 또한 두 가지 약제의 장단점은 각각 다르다(Table 2).

## 1. DPP-IV에 대한 저항성이 있는 GLP-1 유사체

### 1) Exenatide

DPP-IV는 GLP-1의 N 말단의 프롤린과 알라닌을 인식하여 자르게 되는데, 간단하게 이들 위치만 바뀌어도 DPP-IV에 대하여 저항성을 갖게 되며[17], 천연 GLP-1에 비하여 작용 시간이 연장된다. 특히 가장 많이 연구가 진행되고 있는 것은 exendin-4이다. 이는 Glia Monster *H. suspectum*라는 도마뱀의 독에서 분리되었고, 39개의 아미노산으로 구성되어 있다. GLP-1과는 약 53%의 상동성을 갖고 있다[18]. Exendin-4는 GLP-1 수용체에 대한 작용제로 DPP-IV에 대한 저항성을 갖고 있으므로 천연 GLP-1의 단점을 극복할 수 있는 근거가 되었다. Exendin-4의 생물학적 반감기는 2~4시간으로 천연 GLP-1의 1~2분에 비하여 현저히 길다.

**Table 2.** Comparison of dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) antagonists with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucagon-like peptide-1 agonists[51]

Property	DPP-IV antagonists	GLP-1/agonists
Route of administration	Oral	Subcutaneous and intravenous. Oral preparations are in rudimentary stages of development
Effect on weight	Appears at least weight neutral. May be associated with mild weight loss	Clearly demonstrated to be associated with weight loss
Adverse effects	Pruritus, diarrhea, dizziness and diaphoresis are notable	Nausea, vomiting, anorexia, and early satiety are notable
Glycemic control	Has demonstrable efficacy in controlling fasting and postprandial hyperglycemia	Most dominant effect appears related to controlling prandial hyperglycemia. Long-acting analogues with greater effect on fasting hyperglycemia are also being tested
Dosing schedule	Twice daily and three times daily dosing schedules so far tested	Preprandial multiday dosing schedules well tested. Potential for less frequent dosing including once daily, 2~3 times weekly or even once weekly are the subject of ongoing trials
Experience	Still limited. Multiple studies underway	Fairly extensive human experience from several different pharmaceutical groups
Mode of action	Inhibition of endogenous, ubiquitous plasma enzyme DPP-IV	Enhancement of endogenous incretin hormone effects
Patient compliance	Excellent, side effects infrequent and generally tolerable	Good, for subjects who are not needle phobic. The side effects are generally mild when present and largely tolerable
Natural homologues	None thus far identified	Exendin-4 from the Gila monster
Associated hypoglycemia when used as monotherapy	Probably no but even if so uncommon and generally mild	No
Lingering concerns	DPP-IV is a ubiquitous enzyme that in vivo degrades over 20 different endogenous human peptides. The consequences of all these peptides on a long-term basis in humans and even animals is yet unclear	Physiologic effects and consequences of GLP-1 fairly well understood and extensively studies in animals and humans
Prospects for clinical utility	Good, two agents (from Novartis and Merck) in phase 2 and 3 trials	Good, several different agents in phase 2 and 3 trials

당뇨병 생쥐를 대상으로 한 실험에서 1일 1회 복강 내 exendin-4를 투여하여 13주간 혈당을 정상으로 유지하고 당화혈색소가 개선되었다는 보고가 있다. 최근에 사람을 대상으로 한 연구로는 Amylin pharmaceuticals에서 만든 AC 2993이라는 합성 exendin-4를 사용한 것이 있다. 제2형 당뇨병 환자들에게 하루 2~3회 exendin-4를 피하 주사로 4~30주간 투여한 결과 당화혈색소가 약 0.7~1.1% 감소하였고, 환자들에게 오심을 제외한 별다른 부작용은 없었다[19~21]. Buse 등[21]은 설폰요소제를 사용하던 제2형 당뇨병 환자 377명을 대상으로 30주간 exenatide를 하루 2회 피하 주사로 투여하였다. 대조군을 포함하여 세 군으로 나누었는데, 치료군은 exenatide 5 µg bid와 10 µg bid로 나누어 투여하였다. 치료 후 당화혈색소의 변화는 치료 용량에 비례하여 감소하였다(대조군은 +0.12%, 5 µg군은 -0.46%, 10 µg군은 -0.86% 감소하였다.). 또한 환자는 투여 용량에 비례하여 체중감소가 발생하였다. Exenatide의 향후의 가능성 있는 문제는 이 물질에 대한 항체이다. 한 연구에서 exenatide에 대한 항체는 22%에서 발견되었지만, 항체 유무에 따른 혈당 조절상태의 변화나 부작용 발생에 대한 차이가 없는 것으로 보고되었다[22].

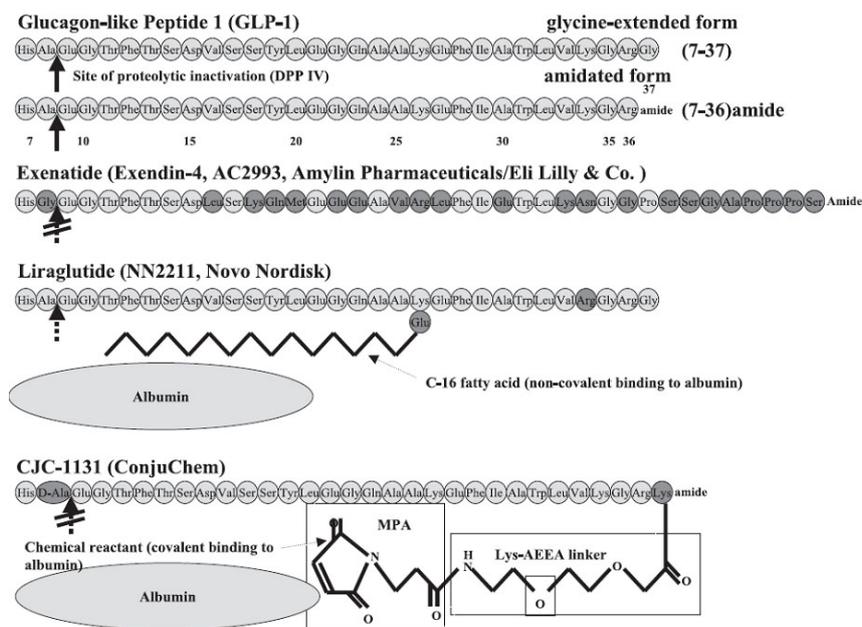
Exenatide는 exendin-4를 합성한 것이다. Egan 등[19]은 건강한 사람 7명과 인슐린을 사용해 본적이 없는 제2형 당뇨병 환자 7명을 대상으로 고혈당 클램프를 이용하여 exenatide의 급성효과를 알아보았다. Exenatide를 0.15 pmol/kg/min으로 1시간 동안 투여한 결과 인슐린의 반응이

4배 증가하였다. 이러한 효과는 투여를 중지하고도 수 시간 동안 지속되었으며, 실질적인 생물학적 반감기를 보여주는 것이었다.

또한 C-펩티드가 증가한 것은 인슐린의 증가가 인슐린의 제거율의 감소에 의한 것이 아니라는 것을 의미한다. Exenatide 치료를 받은 두 군 모두에서 기저 글루카곤치는 감소하고 포도당 제거율은 증가하였다. Exenatide는 점적을 마친 3시간 뒤의 혈당 상승 역시 막았다. 결과적으로 인슐린치는 포도당의 점적이 끝난 뒤 혈중 포도당치가 떨어진 뒤 감소되었다. 즉 포도당 의존적으로 인슐린 분비 증가 효과가 있다는 것을 의미한다.

Exenatide를 이용한 보다 장기간의 연구가 종료되었다[23]. 피하로 12 pmol/kg을 일일 2회까지 9명의 인슐린을 사용해 보지 않은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 투여하였다. 당화혈색소는 9.1에서 8.3%로 단 1개월 만에 감소하였다. 공복 시 혈당도 의미 있게 감소하였으나, 식후 혈당은 아침 식사 직후만 감소하였다. 이것은 아마도 부적절한 용량이나 사용 기간에 의한 것으로 보인다. 1개월 동안 사용하는 동안 효과가 저하되는 것은 관찰할 수 없었다. 즉 GLP-1 수용체의 하향조절(down regulation)이 없다는 것을 의미한다. 또한 이 연구에서 1개월간의 치료 후 이중에너지X선흡수계측법으로 측정된 지방량과 체질량지수 등의 변화는 없었다.

고인슐린성 정상혈당 클램프를 이용한 이 연구[23]에서 인슐린감수성에 대한 부분은 확정적이지 못하다. 전반적으로 exenatide의 인슐린감수성에 대한 효과는 불확실하다. 포



**Fig 1.** Amino acid sequence of GLP-1 and incretin mimetics under development as antidiabetic drugs. Amino acids identical to the same position in the GLP-1 sequence are shown in light grey, amino acids different from the native molecule are displayed in darker grey.

도당 독성의 감소와 위장의 운동성, 인슐린과 글루카곤의 변화의 복합적인 영향에 의하여 인슐린감수성은 명확하게 증가한다[24].

Kolterman 등[25]은 exenatide를 대조군을 이용한 2중 맹검 교차시험을 시행, 보고하였다. 첫 번째 연구는 exenatide 0.1 µg/kg 또는 위약을 일일 2회 5일간 투여하였다. Exenatide는 식후 혈당을 의미 있게 저하시켰고 인슐린이나 포도당 농도 모두에 변화를 주었으며, 5일간의 투여 기간 동안 효과의 저하가 없었다. 혈당의 감소는 인슐린 분비 촉진 뿐 아니라 인슐린감수성의 개선에도 어느 정도 관여가 있을 것으로 보인다.

위장의 운동성은 당뇨병 환자에서 역설적으로 빨라질 수 있다[26]. Kolterman 등의 연구에서 위장의 운동성이 감소한다고 보고하였으며, exenatide가 고혈당과 포만에 관여하는 것으로 보인다. 또한 잔여  $\beta$  세포 기능이 없는 환자들에게서도 역시 고혈당 감소효과를 보여주었다[27].

Kolterman 등은 exenatide 치료에 의한 글루카곤 감소도 보여주었다[25]. 공복 시 및 식후 글루카곤이 감소되었으며, 위장 운동 저하는 이러한 현상의 기전은 아닌 것으로 보인다. 제2형 당뇨병 환자의 경우 공복 시 및 식후 글루카곤치가 부적절하게 증가되어 있다는 보고가 있다[28]. 이러한 치료 효과는 여러 당뇨병 약제들 중에서 exenatide만이 보여주는 특징이다[29].

대규모의 위약을 사용한 무작위 3중 맹검이 24개 센터의 109명의 제2형 당뇨병 환자들(당화혈색소 8~11%)을 대상으로 설폰요소제, 메트포르민 또는 이들 모두와 동시에 사용하여 28일 이상 진행하였다[20]. 환자들은 매 식전 exenatide 주사를 맞거나 한 번의 위약과 두 번의 exenatide 주사 또는 세 번의 위약을 주사를 맞았다. 28일째 당화혈색소는 의미 있게 0.9% 감소하였다. 또한 식후 혈당도 감소하였지만 공복시 혈당은 의미 있는 차이를 보이지 않았다. HOMA의  $\beta$  세포 기능 지표는 치료 후 의미 있게 증가하였다. 이것은 혈중 exenatide 치는 매우 낮지만, 28일 후 기본적인  $\beta$  세포의 기능에 변화를 줄 수 있음을 확인한 것이다. 체중, 혈중 지질, 활력 징후 또는 실험실 검사에 의미있는 차이는 없었다. Exenatide에 대한 항체는 대상의 19%에서 검출되었지만, 이들 환자에서 혈당 저하 효과의 감퇴는 발견되지 않았다. 31%의 환자에서 오심을 호소하였고 대부분은 경도에서 중등도였고 첫 주가 지난 후 감소되었다. 15%의 환자에서 저혈당이 관찰되었으며, 이들 모두가 설폰요소제로 치료받는 환자들이었다.

## 2) Liraglutide

Exenatide 외의 다른 유도체로는 Novo Nordisk의 NN 2211라는 천연 GLP-1 유도체가 있다. 이는 천연 GLP-1에 아실(acyl) 쇠를 연결한 것이다. NN2211는 체내의 알부민과

결합하게 되어 DPP-IV에 대한 감수성이 낮고, 주사 부위에서의 흡수가 지연된다. 이 유사체의 반감기는 약 11~15시간이다. 1일 1회 투여로 24시간 동안 적절한 혈중 농도를 유지시킬 수 있다[30~34]. 현재 이 물질은 liraglutide라고 명명되었다. Madsbad 등[35]은 다섯 가지의 고정된 용량의 liraglutide와 위약, glimepiride군을 투여한 후 비교한 결과, liraglutide 중 가장 고용량인 0.75 mg을 사용한 군에서 당화혈색소가 0.75% 감소하였다. 부작용으로는 오심, 구토, 두통과 가벼운 저혈당이 발생하였다. 그러나 liraglutide로 치료한 환자에서는 이에 대한 항체는 발견되지 않았다. 또한 최근 Nauck 등[36]은 144명의 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 메트포르민을 사용하다가 liraglutide와 glimepiride로 무작위 배정하여 5주간 투여한 결과 liraglutide를 투여한 군(2.0 mg까지 용량을 조정함)에서 일시적인 소화기 부작용이 있었지만, 체중감소와 함께 혈당조절이 개선되는 효과를 보았다고 하였다.

## 3) CJC-1131

가장 최근에 CJC-1131이라는 캐나다의 Conjuchem사와 Eli Lilly가 공동 개발 중인 유도체가 있다. 이 유도체는 GLP-1의 두 번째 아미노산을 치환시키고, 카르복시말단에 화학적 반응부위를 붙여서 체내의 알부민과 결합할 수 있게 만들어져 있다(Fig. 1). 알부민과 결합된 CJC-1131은 알부민의 제거역학과 유사하게 대사되어 체내에서 약 10일 정도 유지된다[37]. 그러므로 이 약제는 매주 1회 주사가 가능할 수 있다. 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상시험 결과는 다른 GLP-1 유사체와 비슷하게 혈당강하효과가 있었고 부작용은 없었다.

## 4) PEGylated GLP-1

국내에서 Youn 등[38]이 개발한 GLP-1 유도체이다. GLP-1을 안정화시키기 위하여 PEG를 붙인 것으로 천연 GLP-1의 활성도의 93% 정도의 수준을 유지하면서 약 3일 정도의 작용시간을 갖는 것으로 되어 있다. 그러나 아직 사람을 대상으로 한 임상연구는 시도하지 않아 어떤 결과를 보일지는 좀 더 기다려야 할 것으로 보인다.

## 2. DPP-IV 억제제 개발

이 약제 개발의 배경에는 2형 당뇨병 환자에서 DPP-IV를 억제하면 GLP-1의 농도가 증가하여 혈당이 감소한다는 사실이 있다[39]. 즉 DPP-IV를 선택적으로 억제시킬 수 있는 물질이 있다면 외인성, 혹은 내인성 GLP-1의 분해를 막아 인슐린 분비 촉진 효과를 증진시킬 수 있다[17]. 동물 모델에서 경구로 투여한 DPP-IV 억제제는 당대사와 조절을 현저히 개선시켰다[40]. 이러한 약제들로는 P32/98 (Probiadrug AG), DPP728 (Novartis AG), LAF237 (Novartis AG),

MK-0431 (Merck Co) 등이 있다 (Fig. 2). 현재 DPP728은 약제 작용시간이 짧아 초기 개발단계에서 중단되었고, 그 보다 작용 시간이 긴 LAF237이 최종 임상단계로 허가를 앞두고 있다.

이러한 DPP-IV 억제제는 GLP-1이 파괴를 억제시키기 때문에 다양한 GLP-1 대사물질이 체내에 축적되어 혈당 저하효과를 떨어뜨리지 않을까 하는 우려가 있었으나, 최근 GLP-1과 DPP-IV 억제제를 사람에게 동시에 투여하여 그 중간 대사 물질의 영향을 살펴 본 결과 중간 대사물질이 GLP-1의 혈당저하효과에 영향을 주지 않는다는 연구결과가 발표되었다[41].

### 1) Vildagliptin

현재는 Novartis에서 개발한 LAF237은 vildagliptin으로

명명되었으며 현재 3상 임상 시험 중에 있다. 이들 DPP-IV 억제제의 장점은 경구 투여가 가능하고 심각한 부작용이 없다는 점이다[39]. DPP-IV 억제제가 제대로 동작을 한다는 사실을 입증한 것은 속효성 억제제인 DPP728을 이용하여 제2형 당뇨병 환자에서 혈당이 저하된다는 사실을 보여준 연구였다[42]. 그러나 DPP728은 그 후 개발된 장시간 작용형인 vildagliptin (LAF237) 때문에 더 이상의 연구는 진행되지 않고 있다. Vildagliptin은 하루 한 번 경구로 투여하는 방법으로 4주간 지켜본 연구에서 약물역동학적 프로파일이 기존의 DPP728을 bid 또는 tid로 투여하는 것과 거의 유사하며, 식후 혈당 및 당화혈색소 개선 효과도 거의 비슷한 것으로 보고되었다[43]. 혈당치가 내려가 있는 동안 인슐린치는 지속적으로 유지되었으며, 혈중 글루카곤치도 의미있게

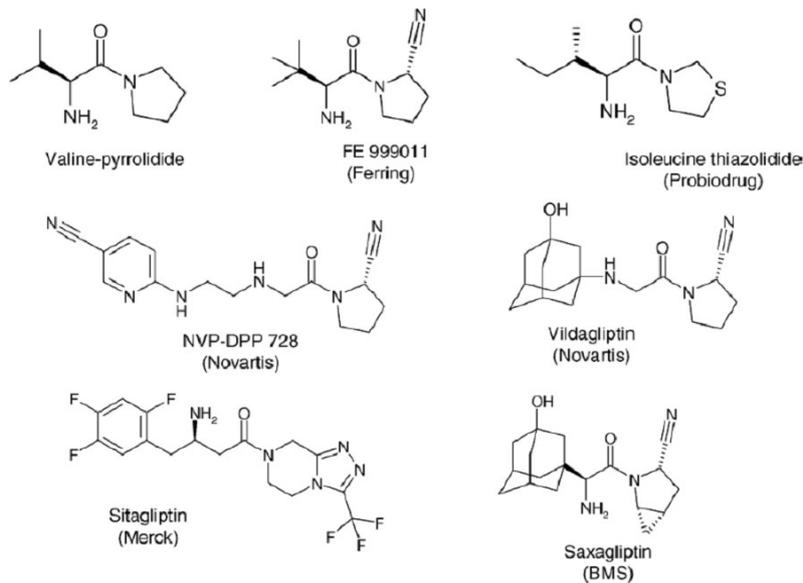


Fig. 2. Structures of DPP-IV inhibitors.

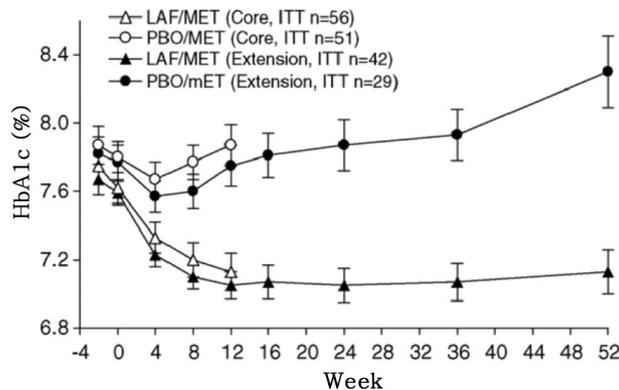


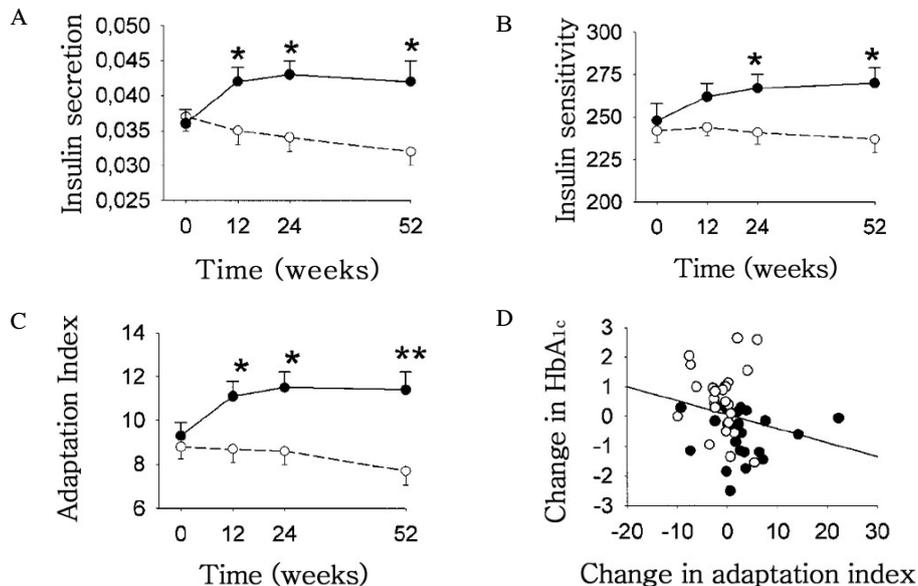
Fig. 3. HbA1c concentrations during 12 weeks (core study, open symbols) and 1 year (extension study, closed symbols) treatment of type 2 diabetic patients with metformin alone (circles) or in combination with vildagliptin (50 mg once daily; triangles)[44].

저하되었다. 글루카곤 저하의 정도는 포도당 내성의 개선과 비례하였고, 간의 포도당 생산도 억제시켜 DPP-IV 억제의 항당뇨병 효과의 중요한 기전으로 보인다. DPP-IV 억제에 의한 항당뇨병 효과에 글루카곤 억제가 매우 중요한 역할을 한다는 사실은 제1형 당뇨병에서 vildagliptin을 투여한 경우에서도 역시 혈당이 감소한다는 사실에서 알 수 있다. Vildagliptin 이용한 임상연구 중 3개월 이상을 관찰한 것들은 최근 발표되기 시작하였다. 메트포르민과 위약, 그리고 메트포르민과 vildagliptin을 같이 사용한 군을 40주까지 기간을 연장하여 비교한 연구에서는 메트포르민 단독 군에 비하여 vildagliptin은 혈당조절의 악화를 막는 것으로 나타났다[44]. 메트포르민 단독 군에서는 12주 이후부터 당화혈색소가 상승하기 시작하지만 vildagliptin과 메트포르민을 병합하여 사용한 구에서는 연구 개시 시의 당화혈색소인 7.1% 정도를 연구가 끝날 때까지 거의 그대로 유지하는 것으로 나타났으며(Fig. 3), 40% 정도의 환자에서는 당화혈색소가 7% 미만으로 유지되었다(메트포르민 단독의 경우 10% 정도의 환자만이 유지됨). 또 한가지 재미있는 사실은 GLP-1 유사체와 달리 vildagliptin을 사용한 군에서는 체중에 별다른 변화가 없었다. 또한 이 연구에서 위약군과 vildagliptin을 사용한 군에서 연구 전, 연구 중인 12, 24주, 그리고 연구 종료 후인 52주에 각각 표준식 섭취 후 인슐린 분비능과 인슐린감수성을 비교한 결과 투약을 중지한 후에도 모두 개선

된 효과를 보였다(Fig. 4)[45]. 이런 효과 중 인슐린감수성의 개선 효과는 vildagliptin의 직접적인 효과 보다는 병합 투여한 메트포르민의 영향일 가능성이 있다. 그 이유는 Ristic 등 [46]은 279 명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 vildagliptin 25, 50, 100 mg qd, 25 mg bid의 군으로 나누어 배정하여 12주간 치료한 결과 모든 군에서 용량에 비례하여 당화혈색소 및 인슐린 분비능이 개선되었지만, 인슐린저항성은 기저치에 비하여 유의한 개선을 보이지 않았기 때문이다. 그러나 1년간의 장기 투여에서 심각한 부작용은 위약군에 비하여 더 많이 생겼다는 보고도 없고, 혈당개선 효과 및 체중 증가가 없었다는 사실은 현재 제2형 당뇨병 치료의 문제점을 해결할 수 있는 새로운 치료방법을 쓰일 수 있을 것으로 기대하고 있다.

## 2) Sitagliptin

Merck사의 MK-0431은 sitagliptin으로 명명되었으며 sitagliptin은 2006년 11월 현재 FDA의 승인을 받은 상태이며, 국내에서는 현재 3상 임상시험 중이다. Sitagliptin은 장시간 작용형 DPP IV 억제제로 1일 1회 경구투여 할 수 있다. 그러나 현재 sitagliptin에 대한 임상 자료는 아직 많이 발표되지 않은 상태이다. 건강인을 대상으로 한 sitagliptin의 PK (pharmacokinetic)/PD (pharmacodynamic)에 대한 자료[47,48]에 의하면 sitagliptin의 반감기는 약 8-14시간 정도



**Fig. 4.** Means  $\pm$  SE time courses of insulin secretion (pmol/L 30 min)/(mmol/L) (A), dynamic insulin sensitivity (OGIS,  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ) (B), and adaptation index ( $\text{nmol}_{\text{C-peptide}} \cdot \text{mmol}_{\text{glucose}}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ) (C) at baseline (week 0) and after 12, 24, and 52 weeks of treatment with vildagliptin (50 mg once daily,  $n = 31$ ) or placebo ( $n = 26$ ) in metformin-treated type 2 diabetic subjects. D: Regression between change in adaptation index and change in A1C after 52 weeks of treatment with vildagliptin (●) or placebo (○). Asterisks indicate probability level of random difference between groups. \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ [45].

이며, sitagliptin 50 mg 이상을 투여할 경우 DPP-IV의 억제 효과는 24시간 이상 80%를 억제시킬 수 있는 것으로 나타나 1일 1회 투여가 가능하며, 혈중 GLP-1의 농도는 투여 전에 비하여 약 2배 정도 증가시킬 수 있다고 하였다.

Herman 등[49]은 58명의 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 하여 25 mg, 200 mg의 sitagliptin을 세 기간 동안 교차 시험을 통하여 혈당 강하효과와 DPP-IV 억제 정도를 살핀 결과 용량에 비례하여 DPP-IV의 억제효과가 약 24시간까지 지속되고 당부하시 약 두 배 정도의 GLP-1 증가 효과가 있었다고 보고하였다.

### 3) Saxagliptin

BMS에서 개발한 saxagliptin (BMS-477118)은 현재 2상 임상시험을 마치고 3상 임상시험 중인 또 다른 DPP-IV 억제제이다. 이 약제는 10 mg/kg을 투여할 경우 DPP-IV 활성도를 24시간 약 60% 이상 억제시킬 수 있고, 2상 연구에서 같은 용량으로 8주간의 투약 후 당화혈색소가 기저치로부터 1% 감소되었다고 한다[50].

## 결 론

GLP-1은 인크레틴 호르몬으로 장관내 영양분에 자극을 받아 분비되며, 포도당 농도에 따른 인슐린 분비를 증가시키는 특징이 있어, 강력한 인슐린 분비 자극 효과가 있는데 반해, 저혈당이 생기지 않는 장점이 있어 당뇨병 치료의 새로운 후보 약물이다. 그러나 생체 내 반감기가 약 2분 정도로 짧아, 치료 약제로 개발되는데 해결하기 힘든 문제가 있어왔다. 최근 생물학적 반감기가 긴 GLP-1 유사체가 개발되고, GLP-1을 파괴시키는 DPP-IV 억제제가 개발되어 새로운 제2형 당뇨병 치료제로서의 본격적인 사용을 앞두고 있다.

DPP-IV에 대한 저항성이 있는 GLP-1 유사체와 DPP-IV 억제제의 특징을 비교하면 Table 2와 같다. 특히 DPP-IV 억제제의 경우 경구 약제이기 때문에 초기 제2형 당뇨병 환자에서의 치료에 유용할 것으로 예상된다. 혈중 GLP-1의 농도를 증가시키는 계열의 약제들의 경우 약제가 갖고 있는 체중 감소 또는 체중이 증가되지 않는다는 자연적 특성 때문에 비만한 제2형 당뇨병 환자에서 유용할 것으로 보인다. 또한 주사를 할 수 없는 환자의 경우에는 경구약제로서의 선택 또한 가능하므로 매력적인 선택 약제가 될 수 있다.

그러나 주사로 투여하는 GLP-1 유사체와 달리, 경구로 투여하는 DPP-IV 억제제는 DPP-IV라는 효소가 몸의 어디든지 존재하는 효소로 많은 펩티드 호르몬과 관련이 있기 때문에 장기간의 DPP-IV 억제가 몸에 어떤 영향을 줄지는 아직 분명치 않다. DPP-IV는 약 20여 가지 이상의 다양한 펩티드들(substance P, insulin-like growth factor 1, neuropeptide Y, GLP-2, GIP 등)의 파괴를 담당하고 있다.

장기간의 투여에 의하여 이들 물질의 동반상승이 어떤 결과를 보일지는 아직 모른다. 단기간의 연구에서는 심각한 부작용은 없었으며, 저혈당의 발생을 보고한 예도 없다[51]. 결론적으로 이러한 약제들은 인슐린을 비롯한 설폰요소제를 사용하는 기존의 2형 당뇨병 치료에서 빼놓을 수 없었던 체중증가와 저혈당이라는 문제점을 뛰어넘을 수 있는 새로운 당뇨병치료제로서 빠른 속도로 증가하는 당뇨병 환자들의 치료를 위한 새로운 선택이 될 수 있을 것으로 기대한다.

## 참 고 문 헌

- Holst JJ: Glucagon like peptide 1: a newly discovered gastrointestinal hormone. *Gastroenterology* 107:1848-1855, 1994
- Fehmann HC, Goke R, Goke B: Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr Rev* 16:390-410, 1995
- Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S: Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 48:2270-2276, 1999
- Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA, Drucker DJ, Bonner-Weir S, Habener JF, Egan JM: Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes* 49:741-748, 2000
- Perfetti R, Zhou J, Doyle ME, Egan JM: Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-intolerant rats. *Endocrinology* 141:4600-4605, 2000
- Orskov C, Holst JJ, Nielsen OV: Effect of truncated glucagon-like peptide-1 [proglucagon-(78-107) amide] on endocrine secretion from pig pancreas, antrum, and nonantral stomach. *Endocrinology* 123:2009-2013, 1988
- Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ: Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* 38:665-673, 1993
- Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, Schmiegel WH: Glucagon-like

- peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 273:E981-E988, 1997
9. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ: Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 101:515-520, 1998
  10. Naslund E, Barkeling B, King N, Gutniak M, Blundell JE, Holst JJ, Rossner S, Hellstrom PM: Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23:304-311, 1999
  11. Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B, Schmidt H, Rohrer B, Lareida J, Beglinger C: Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol* 276: R1541-R1544, 1999
  12. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W: Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36:741-744, 1993
  13. Nauck MA, Sauerwald A, Ritzel R, Holst JJ, Schmiegel W: Influence of glucagon-like peptide 1 on fasting glycemia in type 2 diabetic patients treated with insulin after sulfonylurea secondary failure. *Diabetes Care* 21:1925-1931, 1998
  14. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, Holst JJ: Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3717-3723, 2001
  15. Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC: Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia* 40:205-211, 1997
  16. Larsen J, Hylleberg B, Ng K, Damsbo P: Glucagon-like peptide-1 infusion must be maintained for 24 h/day to obtain acceptable glycemia in type 2 diabetic patients who are poorly controlled on sulphonylurea treatment. *Diabetes Care* 24:1416-1421, 2001
  17. Deacon CF, Hughes TE, Holst JJ: Dipeptidyl peptidase IV inhibition potentiates the insulinotropic effect of glucagon-like peptide 1 in the anesthetized pig. *Diabetes* 47:764-769, 1998
  18. Thorens B, Porret A, Buhler L, Deng SP, Morel P, Widmann C: Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor. *Diabetes* 42:1678-1682, 1993
  19. Egan JM, Clocquet AR, Elahi D: The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1282-1290, 2002
  20. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, Taylor K, Gaines E, Varns A, Kim D, Baron AD: Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26:2370-2377, 2003
  21. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2628-2635, 2004
  22. Fineman MS, Shen LZ, Taylor K, Kim DD, Baron AD: Effectiveness of progressive dose-escalation of exenatide (exendin-4) in reducing dose-limiting side effects in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 20:411-417, 2004
  23. Egan JM, Meneilly GS, Elahi D: Effects of 1-month bolus subcutaneous administration of exendin-4 in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284: E1072-E1079, 2003
  24. Toft-Nielsen M, Madsbad S, Holst JJ: The effect of glucagon-like peptide I (GLP-I) on glucose elimination in healthy subjects depends on the pancreatic glucoregulatory hormones. *Diabetes* 45:552-556, 1996
  25. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA, Taylor K, Kim D, Aisporna M, Wang Y, Baron AD: Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3082-3089, 2003
  26. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M: Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care* 24:371-381, 2001
  27. Dupre J, Behme MT, McDonald TJ: Exendin-4 normalized postcibal glycemic excursions in type 1

- diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3469-3473, 2004
28. Reaven GM, Chen YD, Golay A, Swislocki AL, Jaspan JB: Documentation of hyperglucagonemia throughout the day in nonobese and obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 64:106-110, 1987
  29. Mahler RJ, Adler ML: Clinical review 102: Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1165-1171, 1999
  30. Agerso H, Jensen LB, Elbrond B, Rolan P, Zdravkovic M: The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia* 45:195-202, 2002
  31. Elbrond B, Jakobsen G, Larsen S, Agerso H, Jensen LB, Rolan P, Sturis J, Hatorp V, Zdravkovic M: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. *Diabetes Care* 25:1398-1404, 2002.
  32. Juhl CB, Hollingdal M, Sturis J, Jakobsen G, Agerso H, Veldhuis J, Porsken N, Schmitz O: Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivative, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 51:424-429, 2002
  33. Ribel U, Larsen MO, Rolin B, Carr RD, Wilken M, Sturis J, Westergaard L, Deacon CF, Knudsen LB: NN2211: a long-acting glucagon-like peptide-1 derivative with anti-diabetic effects in glucose-intolerant pigs. *Eur J Pharmacol* 451:217-225, 2002
  34. Rolin B, Larsen MO, Gotfredsen CF, Deacon CF, Carr RD, Wilken M, Knudsen LB: The long-acting GLP-1 derivative NN2211 ameliorates glycemia and increases beta-cell mass in diabetic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283:E745-E752, 2002
  35. Madsbad S, Schmitz O, Rasmussen J, Jakobsen G, Matthews DR: Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 27:1335-1342, 2004
  36. Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R, Le TD, Zdravkovic M, Gumprecht J: Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114:417-423, 2006
  37. Kim JG, Baggio LL, Bridon DP, Castaigne JP, Robitaille MF, Jette L, Benquet C, Drucker DJ: Development and characterization of a glucagon-like peptide 1-albumin conjugate: the ability to activate the glucagon-like peptide 1 receptor in vivo. *Diabetes* 52:751-759, 2003
  38. Youn YS, Chae SY, Lee S, Jeon JE, Shin HG, Lee KC: Evaluation of therapeutic potentials of site-specific PEGylated glucagon-like peptide-1 isomers as a type 2 anti-diabetic treatment: Insulinotropic activity, glucose-stabilizing capability, and proteolytic stability. *Biochem Pharmacol* 73:84-93, 2007
  39. Holst JJ, Deacon CF: Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes* 47:1663-1670, 1998
  40. Ahren B, Holst JJ, Martensson H, Balkan B: Improved glucose tolerance and insulin secretion by inhibition of dipeptidyl peptidase IV in mice. *Eur J Pharmacol* 404: 239-245, 2000
  41. Zander M, Madsbad S, Deacon CF, Holst JJ: The metabolite generated by dipeptidyl-peptidase 4 metabolism of glucagon-like peptide-1 has no influence on plasma glucose levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 49:369-374, 2006
  42. Ahren B, Simonsson E, Larsson H, Landin-Olsson M, Torgeirsson H, Jansson PA, Sandqvist M, Bavenholm P, Efendic S, Eriksson JW, Dickinson S, Holmes D: Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:869-875, 2002
  43. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A: Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2078-2084, 2004
  44. Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A: Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2874-2880, 2004
  45. Ahren B, Pacini G, Foley JE, Schweizer A: Improved

- meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. *Diabetes Care* 28:1936-1940, 2005
46. Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D: Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes Obes Metab* 7:692-698, 2005
47. Herman GA, Stevens C, Van Dyck K, Bergman A, Yi B, De Smet M, Snyder K, Hilliard D, Tanen M, Tanaka W, Wang AQ, Zeng W, Musson D, Winchell G, Davies MJ, Ramael S, Gottesdiener KM, Wagner JA: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 78:675-688, 2005
48. Bergman AJ, Stevens C, Zhou Y, Yi B, Laethem M, De Smet M, Snyder K, Hilliard D, Tanaka W, Zeng W, Tanen M, Wang AQ, Chen L, Winchell G, Davies MJ, Ramael S, Wagner JA, Herman GA: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin Ther* 28:55-72, 2006
49. Herman GA, Bergman A, Stevens C, Kotey P, Yi B, Zhao P, Dietrich B, Golor G, Schrodter A, Keymeulen B, Lasseter KC, Kipnes MS, Snyder K, Hilliard D, Tanen M, Cilissen C, De Smet M, de Lepeleire I, Van Dyck K, Wang AQ, Zeng W, Davies MJ, Tanaka W, Holst JJ, Deacon CF, Gottesdiener KM, Wagner JA: Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4612-4619, 2006
50. Augeri DJ, Robl JA, Betebenner DA, Magnin DR, Khanna A, Robertson JG, Wang A, Simpkins LM, Taunk P, Huang Q, Han SP, Abboa-Offei B, Cap M, Xin L, Tao L, Tozzo E, Welzel GE, Egan DM, Marcinkeviciene J, Chang SY, Biller SA, Kirby MS, Parker RA, Hamann LG: Discovery and preclinical profile of Saxagliptin (BMS-477118): a highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 48:5025-5037, 2005
51. Uwaifo GI, Ratner RE: Novel pharmacologic agents for type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34:155-197, 2005