

글루카곤양펩티드-1 (GLP-1) 유사체의 임상효과

가톨릭대학교 의과대학 내분비내과
전현지, 권혁상

Clinical Efficacy of Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) Analogues

Hyun-Ji Chun, Hyuk-Sang Kwon

Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Abstract

Recently, incretin hormone-based therapies, including glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, have become the main therapeutic tools in the hyperglycemia management in patients with type 2 diabetes mellitus. These therapeutic agents could fill an important gap in glycemic control for patients with type 2 diabetes because the incretin response is blunted in type 2 diabetes mellitus. GLP-1 analogues can be classified as exendin-4 backbone (Exenatide, Exenatide LAR and Lixisenatide) and human GLP-1 backbone (Liraglutide, Taspoglutide and Albiglutide). Among these, Exenatide, Exenatide LAR and Liraglutide are currently available. This review will focus on the clinical efficacies of GLP-1 analogues in glycemic control for patients with diabetes. (J Korean Diabetes 2013;14:125-127)

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, GLP-1 analogues, Incretins

서론

제2형 당뇨병 환자의 저하된 인크레틴 반응이 식후 인슐린 반응의 변화의 최대 60%까지 설명 가능하다고 알려진 가운데, 글루카곤양펩티드-1 유사체(GLP-1 analogues)는 사람의 주요 인크레틴인 글루카곤양펩티드-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1)이 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)에 의해 분해되는 것을 막기 위한 치료제이다. 글루카곤양펩티드-1 유사체는 크게 두 가지로, 인간 글루카곤양펩티드-1과 약 53%의 상동성(homology)을 가지며 DPP-4의 분해에 저항성을 가지는 아메리카독도마뱀(*Gila monster*)의 타액에서 유래한 exendin-4를 기반으로 개발된 Exenatide, Exenatide LAR (long acting release) 및 Lixisenatide와 인간 글루카곤양펩티드-1를 기반으로 합성된 Liraglutide, Taspoglutide 및 Albiglutide로 나눌 수 있다.

본론

1. 글루카곤양펩티드-1 유사체

1) Exenatide

합성 exendin-4 유사체로서 2005년 4월에 미국 FDA에서, 그리고 2006년 11월에 EU에서 각각 제2형 당뇨병치료약제로 승인되었다. 피하주사 후 반감기는 대략 2.4시간으로 초회용량은 5 mcg을 1일 2회 주사한 후 1개월 후 10 mcg 1일 2회로 증량한다. 신장으로 배설되며 당화혈색소 감소효과는 대략 0.8~1.1% (공복혈당 15~25 mg/dL, 식후혈당 15~30 mg/dL 감소) 정도이다. 체중감소는 30주에 약 1.0~2.5 kg, 52주에 약 3~6 kg 정도이다[1]. 구역, 구토가 가장 흔한 부작용으로 약 7~15% 정도가 치료를 중단하게 된다.

2) Liraglutide

아실화(acylation)시킨 글루카곤양펩티드-1 유사체로서 피하주사 후 중합체로 결합되어 흡수가 지연되면서 1일 1회 주사가 가능하다. 일본과 EU에서 2009년에, 그리고 미국 FDA에서 2010년에 승인되었다. 글루카곤양펩티드-1과 97%의 상동성을 가지며 혈중 반감기는 9~14시간이다. 초회 용량은 0.6 mg으로 시작하며 매주 증량하여 최대 1.8 mg까지 사용한다. 신장으로 배설되지 않고 중등도 이상의 간기능 장애 시 배설에 영향을 받을 수 있다. 평균 당화혈색소 강하능은 -1.6%, 30주에 최대 2.5 kg의 체중감소가 발생한다. 구역, 구토가 흔한 부작용으로 대략 8%의 환자가 치료를 중단한다[2].

3) Exenatide LAR

약물분자를 poly-D, L-lactide-co-glycolide라는 생분해성(biodegradable) 의료용 중합체에 미립자방식으로 결합시킴으로써 피하주사 후 서서히 흡수되도록 개발되었다. 2011년에 EU에서 승인되어 최초의 1주 1회 당뇨치료용 주사제로 기록되었으며 혈중 반감기 4일로서 1주 2 mg 투여한다. 당뇨병 치료약제를 투여하고 있는 다양한 제2형 당뇨병 환자군을 대상으로 exenatide LAR의 임상효과를 관찰한 DURATION 1-6 연구를 종합해보면 기존의 혈당강하제에 추가투여 시 당화혈색소 수치가 1.3~1.9% 가량 감소하였으며 체중도 2.0~3.7 kg 가량 감소하였다[3]. 한편 exenatide와 마찬가지로 신장으로 배설되지만 구역, 구토 발생이 더 적고 당화혈색소 및 공복혈당을 더 많이 감소시킨다.

4) Taspoglutide

글루카곤양펩티드-1와 93%의 상동성을 가지며 당화혈색소 강하능은 약 1.1%로 알려졌으며 exenatide와 비교임상시험결과 위장관계 부작용 및 약제과민반응 발생이 유의하게 높아 개발이 중단되었다[4].

5) Lixisenatide

Exendin-4 구조를 기반으로 C 말단부위를 변형 시킴으로써 DPP-4 분해에 저항성을 가지며 인간 글루카곤양펩티드-1보다 4배 정도 강하다. GetGoal-S 연구에서의 당화혈색소 강하능은 약 0.74%였으며 유의한 체중감소도 동반되었으나 약 22%의 환자에서 경미한 구역 증상이 나타났다. 치료용량은 1일 1회 20 mcg에서 가장 좋은 효능-내약성을 나타내었다[5].

6) Albiglutide

글루카곤양펩티드-1 이합체와 사람 알부민을 유전결합하여 개발된 약제로서 평균 당화혈색소 강하능은 1주 1회 15 mg 용량에서 -0.58%, 1주 1회 30 mg에서 -0.57%, 그리고 2주 1회 50 mg가 -0.63%였다. 흔한 부작용으로는 구역(11.8~54.3%), 구토(0.41~2%) 등이다[6].

7) Dulaglutide

역시 1주 1회 용법으로 개발되었으며 약 -1.28~-1.52%의 당화혈색소 강하효과와 함께 1.4~2.51 kg 정도의 체중감소를 보인다. 구역, 설사 및 복부팽만 등이 가장 흔한 부작용이다[7].

2. 글루카곤양펩티드-1 유사체 단일요법

대부분의 글루카곤양펩티드-1 유사체 임상연구에서 최대용량의 메트포르민, 설펜요소제 및 피오글리타존에 비열등함이 입증된 가운데 메타분석에 의하면 당화혈색소 강하능은 -0.81~-1.13%, 공복혈당과 식후혈당은 각각 21~33 mg%, 16~41 mg% 가량 감소되었고, 평균 체중감량은 0.78~3.95 kg였다. 흔한 부작용은 역시 상부위장관계 증상(구역, 구토, 포만감 및 드물게 설사) 이었고 이로 인해 메타분석상 대략 4%에서 치료 중단을 초래했다[8].

3. 글루카곤양펩티드-1 유사체 병합요법

글루카곤양펩티드-1 유사체는 현재 제2형 당뇨병 환자에서 단일요법 및 기존 당뇨약제에 2제, 3제 요법으로 사용하도록 적응증을 인정받은 바 여러 병합요법에서 당화혈색소를 추가적으로 0.6~1.5% 가량 감소시켰고 3년이 지나도 1% 이상의 감소효과를 유지하였다. LEAD연구의 메타분석에 의하면 기존 당뇨약제에 liraglutide를 추가할 경우 당화혈색소를 최대 1.5% 감소시켰다[9]. 실제 임상에서 사용된 Exenatide의 효과를 종합분석한 결과에 의하면 병합요법 시 당화혈색소 0.4~0.9%, 공복혈당 10 mg/dL, 체중 2~11 kg, 수축기혈압 2~11 mm Hg를 감소시켰다. 또한 함께 사용하는 경구약제의 용량을 감소시킬 수 있었는데 설펜요소제의 경우 최대 75%, 메트포르민 22%, TZD 66%를 감량할 수 있었다[10].

4. 글루카곤양펩티드-1 유사체 + 인슐린 병합요법

기존의 인슐린치료 투여환자에게 글루카곤양펩티드-1 유사체를 추가한 모든 임상연구의 이론적 근거는 병합

투여 시 체중감소와 인슐린 감량효과이다. 인슐린치료를 하고 있던 제2형 당뇨병 환자에게 exenatide를 병합 투여한 임상연구에서 당화혈색소 0.5%를 추가로 감소시켰으며 체중은 5.8 kg 감소하였고 일일 인슐린용량을 44단위 가량 감량시켰다[11]. 전 임상 연구에서 베타세포 보호효과 및 증식효과를 보인 것을 감안하면 제1형 당뇨병 환자에서도 글루카곤양펩티드-1 유사체가 효과적일 수 있다는 예상을 할 수 있다. 실제로 혈당조절이 양호한 14명의 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 liraglutide를 1주간 투여한 소규모 연구결과 공복혈당($130 \pm 10 \rightarrow 110 \pm 8$ mg/dL) 및 평균혈당($137.5 \pm 20 \rightarrow 115 \pm 12$ mg/dL)이 감소되었으며 기초인슐린 요구량이 $24.5 \pm 6 \rightarrow 16.5 \pm 6$ 단위로, 식사인슐린 요구량도 $22.5 \pm 4 \rightarrow 15.5 \pm 4$ 단위로 감량되었다. 한편 24주간 지속 투여한 8명의 환자에서는 당화혈색소가 $6.5 \rightarrow 6.1\%$ 로 감소하였으며 체중도 4.5 ± 1.5 kg 감량되었다고 보고되었다[12].

결론

현재 국내에서 사용 가능한 글루카곤양펩티드-1 유사체는 Exenatide (상품명: Byetta)가 있으며 향후 Exenatide LAR와 Lixisenatide가 출시될 예정이다. 기존 exenatide에 비해 이들 지속형 제제는 대체적으로 공복혈당 강하효과가 더 강하지만 식후혈당 강하효과는 다소 약한 것으로 분석된다. 그러나 당화혈색소 강하능으로 살펴보면 최대 0.5% 가량 더 감소시키는 것으로 생각된다. 부작용 측면에서는 구역 혹은 구토와 같은 흔한 부작용의 빈도가 지속형 제제에서는 적게 나타나는데 비해 위배출능 지연효과는 다소 약한 것으로 분석된다. 결국 새롭게 출시될 글루카곤양펩티드-1 유사체는 이전 exenatide에 비해 혈당강하효과나 부작용 측면에서 개선된 제제로 생각되고 있으며 향후 장기간 사용시 심혈관계 부작용 혹은 보호효과에 대한 임상증거가 확보되어야 하며 아직도 논란이 되고 있는 췌장염 및 췌장암 발생과 관련된 이슈가 해결되어야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Sennik D, Ahmed F, Russell-Jones D. Exenatide, a GLP-1 agonist in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2012;7:15-26.
2. Davies MJ, Kela R, Khunti K. Liraglutide - overview of the preclinical and clinical data and its role in the

- treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:207-20.
3. Madsbad S, Kielgast U, Asmar M, Deacon CF, Torekov SS, Holst JJ. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists--available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:394-407.
4. Dong JZ, Shen Y, Zhang J, Tsomaia N, Mierke DF, Taylor JE. Discovery and characterization of taspoglutide, a novel analogue of human glucagon-like peptide-1, engineered for sustained therapeutic activity in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:19-25.
5. Christensen M, Knop FK, Vilsbøll T. The GetGoal clinical trial program of lixisenatide, a once-daily GLP-1 receptor agonist. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011;6:513-25.
6. Matthews JE, Stewart MW, De Boever EH, Dobbins RL, Hodge RJ, Walker SE, Holland MC, Bush MA; Albiglutide Study Group. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and tolerability of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4810-7.
7. Barrington P, Chien JY, Showalter HD, Schneck K, Cui S, Tibaldi F, Ellis B, Hardy TA. A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:426-33.
8. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206.
9. Blonde L, Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab* 2009;11 Suppl 3:26-34.
10. Best JH, Lavillotti K, DeYoung MB, Garrison LP. The effects of exenatide bid on metabolic control, medication use and hospitalization in patients with type 2 diabetes mellitus in clinical practice: a systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:387-98.
11. Thong KY, Jose B, Sukumar N, Cull ML, Mills AP, Sathyapalan T, Shafiq W, Rigby AS, Walton C, Ryder RE; ABCD Nationwide Exenatide Audit Contributors. Safety, efficacy and tolerability of exenatide in combination with insulin in the Association of British Clinical Diabetologists nationwide exenatide audit*. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:703-10.
12. Varanasi A, Bellini N, Rawal D, Vora M, Makdissi A, Dhindsa S, Chaudhuri A, Dandona P. Liraglutide as additional treatment for type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2011;165:77-84.