

새로운 혈당강하제의 기전 및 효과

가톨릭대 여의도성모병원 내분비내과
권혁상

Mechanism and Efficacy of New Anti-diabetic Medications

Hyuk-Sang Kwon

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Abstract

Previously proposed main pathogenic mechanisms for type 2 diabetes mellitus (T2DM) are increased hepatic glucose production, insulin resistance and insulin secretion defect. However, further mechanisms involved in the development of T2DM such as decreased incretin effect, increased glucose reabsorption and neurotransmitter dysfunction have been proposed recently. Based on these findings, various medications for glycemic control in T2DM are developing. In this review article, I will focus on the mechanisms and efficacies of up-coming new diabetes medications. [J Korean Diabetes 2012;13:167-171]

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, Medication

서론

인슐린이 1920년대부터 그리고 설폰요소제와 메트포르민이 각각 1940년도와 1950년도부터 사용되기 시작한 이후로 1990년도까지 당뇨병 치료약제에 큰 변화가 없었으나 1995년도에 알파글루코시다제 억제제, 1997년도에 TZD 및 글리나이드계열 약제가 쓰이기 시작한 이후 2005년과 2006년도에 각각 인크레틴을 기반으로 한 GLP1 agonist 및 DPP4 억제제가 사용되기 시작하였고 이후에도 각종 새로운 기전 혹은 기존 약제의 약점을 보완한 당뇨병 신약들이 개발되고 있다[1]. 그러나 당뇨병 환자의 적절한 당화혈색소 목표치를 대한당뇨병학회 권장사항인 6.5%가 아닌 미국당뇨병학회의 7.0%로 완화하여 적용하더라도 현재 국내 당뇨병 환자의 약 40% 만이 당화혈색소 목표치인 7.0% 미만에 도달되어 있는 실정으로 아직까지도 혈당관리를 위한 노력이 절실한 상태이다[2].

제2형 당뇨병의 병인은 크게 말초조직에서의 인슐린저항성 및 췌장 베타세포에서의 인슐린 분비능 감소 그리고 간에서의 당생성 증가로 나뉘지만 최근에는

췌장 알파세포에서의 글루카곤분비 증가, 신장에서의 당흡수 증가, 인크레틴 기능 저하 및 신경전달물질의 기능 이상 등 매우 다양한 병인이 제시되고 있다[3]. 본 고에서는 새롭게 제시되고 있는 제2형 당뇨병의 병인에 따라 새롭게 개발되고 있는 당뇨병 약제들의 기전 및 효과 면에서의 특징을 알아보도록 하겠다.

베타세포 기능부전 관련 약제

1. 인크레틴 기반 약제

경구 당부하 시 정주 당부하에 비해 인슐린분비반응이 더 크다는 임상연구결과를 바탕으로 밝혀진 주요 인크레틴인 Glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)와 glucagon-like peptide 1 (GLP-1)은 분비된 후 수분 이내에 dipeptidyl peptidase (DPP)-4 라는 효소에 의해 분해된다. 이들은 베타세포에서 인슐린분비를 촉진시키고 알파세포에서 글루카곤 분비를 감소시키는 등의 효과를 지니고 있어 당뇨병 약제로서 개발이 시도되었고 인크레틴의 분해를

막기 위한 DPP-4 효소에 대한 억제제(DPP-4 억제제) 혹은 DPP-4 효소의 분해에 대해 저항성을 가지는 합성 인크레틴 주사제(GLP-1 agonist)가 인크레틴 기반 약제로 개발되었다.

현재 사용 중인 GLP-1 agonist는 Exenatide (상품명; Byetta)가 있으며 향후 long acting GLP-1 agonist가 출시될 예정 혹은 개발 중에 있다. 두 제제의 주요 특징을 비교해보면 long acting GLP-1 agonist가 대체적으로 공복혈당 강하효과가 더 강하며 1일 2회 식전에 피하주사하는 제제보다는 식후혈당 강하효과는 다소 약한 것으로 분석된다. 그러나 당화혈색소로 살펴보면 평균 0.5% 가량 더 혈당강하효과가 강한 것으로 생각된다. 부작용 측면에서는 구역 혹은 구토와 같은 흔한 부작용의 빈도가 long acting 제제에서는 적게 나타나는데 비해 위배출능 지연효과는 다소 약한 것으로 분석된다. 두 제제 모두 체중감량효과가 뚜렷하므로 최근에는 당뇨병 환자가 아닌 비만환자를 대상으로 한 비만치료제로서의 가능성에 대해서도 관심이 집중되고 있다[4].

현재 사용예정이거나 개발 중인 long acting GLP-1 agonist는 Liraglutide, Exenatide LAR (long-acting release), Albiglutide, Lixisenatide 및 Taspoglutide 등이 있다. 노보노디스크에서 개발한 liraglutide[5]는 1일 1회 피하주사하는데 2009년 EMA (유럽 의약품안전청) 및 2010년 FDA (미국식품의약품안전청)에 이어 국내에서도 승인되어 시장출시 준비에 들어갔다. 전임상연구결과와 설치류에서 갑상선 C-세포를 증식시켜 종양을 발생시켜 주의가 요망되지만 인체에서 갑상선수질암 등을 발생시키는지에 대해서는 아직 보고가 없다. 릴리에서 개발하고 있는 exenatide LAR[6]는 1주일에 1회 주사하는 제제로서 현재 3상 연구가 진행 중이며 현재 사용 중인 exenatide 보다 혈당강하 및 체중감량효과는 더 우수하면서 구역 등의 부작용은 덜 한 것으로 알려지고 있다. GSK에서 개발 중인 albiglutide는 1주일에 1회 주사하는 제제이며, 사노피에서 개발 중인 lixisenatide는 1일 1회 주사하는 제제로서 각각 3상 연구가 한창 진행 중이다. 한편 로슈에서 개발 중이던 taspoglutide는 2010년 10월 이후 3상 임상연구에서 관찰된 과민반응과 위장관계 부작용 이슈로 인해 임상연구가 중단된 상태이다.

결국 새롭게 개발되고 있는 long acting GLP-1 agonist는 이전의 GLP-1 agonist에 비해 혈당강하 효과나 부작용 측면에서 개선된 제제로 생각되고 있으며 향후 장기간 사용 시 심혈관계 부작용 혹은 보호효과에 대한 임상증거가 확보되어야 하며 일부 암 발생과 관련된 이슈가 해결되어야 할 것으로 생각된다.

한편, 최근 개발된 당뇨병 신약 중에서 가장 관심을 끌고 있는 성분은 역시 인크레틴 호르몬을 이용한 약제 중에서도 경구약제로 개발된 DPP-4 억제제라고 할 수 있는데 이에 따라 많은 약제들이 개발되어 사용 중이거나 개발 중이다. 이들 약제들은 화학구조식이나 약물역동학적 특징은 서로 다르지만 혈당강하능이나 부작용 측면에서는 큰 차이가 없는 것으로 생각되며 다만 대사경로 및 약효 지속시간에 따라 간 혹은 신기능 장애 시 투약 용법 혹은 투약 제한사항이 다르므로 약제 처방 시 이를 염두에 두어야 한다[7].

2. 인크레틴 이외의 경로를 통한 베타세포 촉진제

췌장 베타세포에서 글루코키나아제(glucokinase, GK)는 포도당 자극에 의한 인슐린분비(glucose stimulated insulin release)의 가장 첫 단계에 작용함으로써 일종의 센서역할을 한다. 따라서 현재 글루코키나아제 활성제 (Glucokinase activator, GKA)가 인슐린분비 촉진제로서 개발 중인데 제2형 당뇨병 동물모델에서 글루코키나아제 활성제를 투여한 결과 혈당을 감소시키고 인슐린 분비를 촉진시키는 것으로 밝혀졌고 일부 연구에서는 당뇨병 발생을 예방하는 효과도 관찰되었다. 사람을 대상으로 한 임상연구에서도 GKA는 용량의존적으로 혈당을 감소시키고 인슐린분비를 촉진시켰다. 최근 15명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 piragliatin (RO4389620)을 투여한 1상 임상연구결과가 발표되었는데 25 mg, 100 mg 투여군에서 모두 용량의존적으로 위약군에 비해 공복 및 식후혈당을 감소시켰다[8]. 한편 이러한 공복혈당강하효과는 베타세포에서의 인슐린분비능 증가와 간에서의 당신생 감소에 기인하였으며 식후 혈당 강하효과는 베타세포 기능향상에 기인하였다고 발표되었다. 임상연구기간 중 심각한 부작용이나 이로 인한 동의철회 등은 없었으나 약리기전상 가능한 부작용으로는 저혈당, 지방간 및 고지혈증 등이 지적되고 있다.

한편 베타세포에는 지방산 및 그 유도체에 대한 G-protein-coupled receptor (GPR)가 다양하게 존재하는데 주요한 것으로는 GPR 40, 119, 120 등이 있다. 이들을 표적으로 한 GPR agonist를 투여할 경우 베타세포 내의 cAMP의 농도를 증가시켜 결국 인슐린분비를 증가시키므로 관련 약제에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다. 최근 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 GPR 40 agonist인 TAK-875와 glimepiride를 12주간 투여한 임상연구결과가 발표되었는데 당화혈색소를 최대 1.12%까지 감소시키면서 위약군과

비슷한 정도의 저혈당 빈도를 보여 새로운 혈당치료제로서의 기대를 높여주었다[9].

알파세포 기능부전 관련 약제

당뇨병의 병인에서 췌장의 베타세포 기능부전에 의한 인슐린분비능 감소가 주된 역할을 하는 것이 사실이지만 최근에는 알파세포에서의 글루카곤 과분비 등이 각광을 받으면서 이를 치료목표로 한 약제 개발이 시도되고 있다. 앞서 소개한 바대로 인크레틴은 혈당의존적으로 알파세포에서의 글루카곤 분비를 감소시키는데 DPP-4 억제제와 GLP-1 agonist가 현재 사용되고 있는 대표적인 알파세포 기능부전 관련 약제가 되겠다. 한편 글루카곤 과분비를 억제하기 위한 다른 방편으로 글루카곤 수용체 차단제가 시도되고 있는데 현재 동물실험을 통해 글루카곤 수용체를 차단할 경우 혈당개선효과가 있음이 입증된 바 있다. 다만 글루카곤 수용체 차단제 투여 후 오히려 rebound로 글루카곤 분비가 증가되는 현상이 관찰되어 최근에는 글루카곤 수용체와 GLP-1 수용체에 모두 작용하는 약제도 개발되고 있다.

SGLT2 억제제 (sodium glucose transporter 2 inhibitor)

신장은 염분과 각종 이온의 조절 및 배출을 담당하는 대표적인 신체기관이지만 한편으로는 포도당 신생(gluconeogenesis), 포도당 재흡수를 통한 포도당 항상성 유지에 중요한 역할을 한다. 신장 내 포도당 전달은 나트륨-포도당 공수송체(sodium-glucose co-transporter, SGLT)에 의해서 이뤄지는데, 막단백질의 일종인 SGLT는 장관에서 주로 발견되는 나트륨-포도당 공수송체인 SGLT1과 주로 신장에서 발견되는 SGLT2로 나뉘어진다. 신장에서의 포도당 재흡수의 90%는 SGLT2가 담당하며 나머지 10%는 SGLT1에서 이루어지는데 이러한 나트륨-포도당 공수송체를 억제시킴으로써 직접적으로 포도당 배출을 증가시킴으로써 혈당조절을 정상화시키려는 목적으로 현재 SGLT2 억제제가 제2형 당뇨병 치료약제로 개발 중이며 일부에서는 SGLT1 억제제와의 복합억제제도 시도되고 있다[10].

SGLT2 억제제를 이용한 임상연구를 종합해보면 최대 0.7~0.9%의 당화혈색소 강하효과와 함께 신장기능 이상을 초래하지는 않는 것으로 보여지지만 이노작용과 관련하여 혈압감소(2.6~6.4 mm Hg), 요산 및 마그네슘의 경미한 증가가 보고되고 있다[11]. 저혈당의

경우 메트포민과 함께 사용할 경우 위약군과 저혈당 발생율이 거의 비슷하지만 인슐린과 사용하면 저혈당의 빈도가 높아지는 것으로 발표되었다. 또한 생식계 감염증이 다소 증가하는 것으로 나타나 이에 대한 충분한 분석이 필요하다. SGLT2 억제제의 장기간 치료 시 안전성은 아직 증명되지 않았으나 SGLT2를 코딩하고 있는 SLC5A2 유전자의 돌연변이에 의해 하루 50~100 g의 포도당이 소변으로 배출되는 유전질환인 가족성 신성당뇨(renal glycosuria) 환자들의 경우 정상혈당을 유지하면서 전해질 손실이나 비노생식계 감염 위험도가 높지 않은 것으로 알려져 있다[12].

현재 개발되고 있는 대표적인 SGLT2 억제제로는 Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin, Ipragliflozin 등이 있으며 이외에도 수많은 제약회사에서 개발 중으로 알려져 있다. BMS와 아스트라제네카에서 공동개발 중인 dapagliflozin은 최근까지 가장 많은 임상결과가 소개된 약제로서 가장 먼저 FDA에 승인요청이 되었으나 일부 투약군에서 증가한 방광암과 유방암이 문제되어 2012년 1월 최종적으로 FDA에서 승인이 기각된 바 있다. 하지만 dapagliflozin을 이용한 전임상연구에서 어떠한 암발생률도 증가하지 않았으며 투약군 내에서 방광암이 발견된 환자 대부분이 임상연구 시작 전부터 미세혈뇨가 발견되었기 때문에 dapagliflozin이 실제로는 암발생률을 증가시키지 않는다는 주장도 있다.

SGLT2 억제제의 최대 장점은 인슐린 비의존적으로 혈당을 감소시키며 베타세포 기능장애나 인슐린감수성 등에 영향을 받지 않는다는 점이다. 또한 경구약제와 병용 시 저혈당의 위험이 낮고 체중감소를 기대해 볼 수 있다. 특히 인슐린과 병용 시 인슐린치료에 따른 체중증가를 감소시킬 수 있으며 이노작용과 관련한 혈압감소도 추가적으로 기대해 볼 수 있다[13].

새로운 PPAR 작용제(Dual PPAR agonists)

PPAR 작용제는 혈당뿐만 아니라 인슐린저항성 및 이상지질혈증에 대한 많은 이득을 기대할 수 있어 과거부터 많은 약제들이 개발되었고 현재도 개발 중이다. 그러나 PPAR γ 작용제 중 대표적인 약제였던 Rosiglitazone이 심부전증을 포함한 심혈관질환에 대한 안전성에 대해 많은 논란이 있어오면서 사실상 처방이 급격히 감소하였고, 또 다른 PPAR γ 작용제인 Pioglitazone도 방광암 발생 증가 이슈가 있는 등 최근 수년간 가장 기대되었던 당뇨약제였던 PPAR 작용제의 위상이 많이 떨어진 것이 사실이다. 한편, PPAR- α , γ , δ 중 두 개 혹은 세 개 모두에 작용하는 약제들도 개발되어

왔는데 이 중 PPAR- α/γ 이중작용제(dual agonist)는 PPAR- α 활성화에 의한 중성지방, HDL 콜레스테롤 개선효과와 PPAR- γ 활성화에 의한 혈당강하효과를 기대할 수 있다. Tesaglitazar[14]는 각종 임상연구결과를 통해 혈당강하, 인슐린저항성 감소 및 이상지질혈증 개선효과뿐만 아니라 부정맥을 감소효과까지 보여 기대되는 PPAR- α/γ 이중작용제 였으나 각종 부작용이 문제가 되어 2006년 개발이 중단되었다. 또 다른 PPAR- α/γ 이중작용제인 Muraglitazar[15]는 혈당 개선 효과와 체중감소 및 인슐린 감수성, 이상지질혈증 개선효과를 보였고 부종관련 부작용도 비교적 적었지만 역시 안전성문제로 인해 2006년도에 개발이 중단된 바 있다. 최근에는 로슈에서 Aleglitazar라는 PPAR- α/γ 이중작용제를 개발하여 현재 2상 임상연구를 진행 중이다.

한편, PPAR- δ 는 지방산 산화를 촉진하므로 PPAR- δ 작용제는 유리지방산이 증가된 인슐린저항성이 주된 병인으로 작용하는 제2형 당뇨병 치료약물 후보로 가능하다. 특히 PPAR- α/δ 이중작용제의 경우 혈당강하 및 인슐린감수성 개선효과 이외에도 PPAR- δ 작용에 의한 이상지질혈증 개선과 동맥경화증 발생위험도 감소 및 체중감소효과를 기대할 수 있다. 실제 일부 약제에서 HDL 콜레스테롤을 증가 및 혈당강하효과가 입증된 가운데 최근 발표된 2상 임상연구결과에서는 대사증후군 환자에서 PPAR- α/δ 이중작용제인 GFT505를 사용한 결과 대조군에 비해 중성지방과 인슐린저항성지표 및 공복혈당을 유의하게 감소시켰으며 HDL 콜레스테롤을 증가시킨 것으로 나타났다[16].

11 β -HSD1 억제제(11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor)

11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1)은 간, 지방세포에서 NADPH 의존적으로 비활성상태의 코티손(cortisone)을 활성화된 코티솔(cortisol)로 전환시키는 효소로서 조직 내에서의 글루코 코르티코이드의 작용을 조절하는 스위치 역할을 한다. 체장내 베타세포에서 분비되는 인슐린은 정상혈당을 유지하는데 중요한 역할을 하는데 비해, 코티솔은 간에서의 포도당 신생을 증가시키고 근육과 지방조직에서의 당섭취를 억제함으로써 혈당을 증가시킨다. 따라서 코티솔은 인슐린에 대한 길항호르몬 으로서의 역할을 하는데 11 β -HSD1에 의해 코티솔이 활성화되고 생성이 증가된다면 인슐린저항성, 제2형 당뇨병 및 이로 인한 심뇌혈관질환의 발생위험도가 증가할 것으로 예상해 볼 수 있겠다[17]. 따라서 11 β -HSD1를 억제함

으로써 제2형 당뇨병, 인슐린저항성, 비만, 이상지질혈증 및 대사증후군 및 기타 과도한 글루코코르티코이드 작용에 의해 매개되는 여러 대사에 등을 개선시킬 수 있겠다는 가설하에 약제가 개발되고 있으며 감초의 glycyrrhetic acid의 합성 유사체인 carbenoxolone이라는 비선택적인 11 β -HSD1와 11 β -HSD2 억제제를 당뇨병이 없는 건강한 성인에게 100 mg의 carbenoxolone을 투여한 결과 인슐린감수성이 개선되었고, 특히 제2형 당뇨병 환자들에서는 글리코겐 분해를 줄여 포도당생산을 감소시키는 결과를 보여주었다[18]. 이후 11 β -HSD1 선택적 억제제인 PF-915275를 건강한 성인 남성에게 투여한 결과 간의 11 β -HSD1의 간접적인 활성도를 반영하는 소변의 총 tetrahydrocortisol: tetrahydrocortisone이 감소하였다고 보고된 바 있다. 한편 10주 이상의 메트포민 단독요법만으로 혈당조절목표에 도달하지 않은 과체중 혹은 비만한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 11 β -HSD1 선택적 억제제인 INCB13739 5, 15, 50, 100, 200 mg을 각각 12주간 1일 1회 경구투여한 최근 연구결과에 따르면 용량의존적으로 혈당이 개선되었는데 최고용량인 200 mg군에서 당화혈색소는 -0.56%, 공복혈당은 -24 mg/dL, 인슐린저항성 지표는 -24% 감소하였다[19]. 저혈당은 보고되지 않았으며 이상반응은 위약군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다. 혈중 코티솔 농도는 정상을 유지하였으며 이에 대한 보상기전으로 ACTH와 dehydroepiandrosterone 농도가 증가하여 4주에 최고농도를 보였으나 치료를 중단한 후 정상수치로 회복되었다. 특히 코티솔농도의 일중변동양상이 유지되었고 테스토스테론 농도 등이 정상을 유지하였다고 보고되었으나 장기간 투여 시 호르몬 변화에 대한 관찰이 요구된다.

결 론

본론에서 언급된 약제 이외에도 수많은 당뇨병 치료제가 개발되고 있다. 그러나 최근에 큰 논란이 되었던 rosiglitazone과 관련된 심혈관계 안전성 이슈와 관련해서 미국 FDA에서는 신규 당뇨병 치료제 개발 시 반드시 심혈관계 안전성과 관련된 임상연구결과를 첨부할 것을 의무화하면서 갈수록 당뇨병 치료제 개발을 위한 길은 험난해지고 있다. 그러나 기존의 당뇨병 치료제와는 다른 새로운 기전의 당뇨병 치료제의 개발은 급증하고 있는 당뇨병 환자들의 혈당강하를 위해 다양한 선택을 제공할 수 있으므로 앞으로도 계속되어야 할 것이다. 다만 장기간 치료 시의 안전성 여부와 자꾸 이슈화가 되고 있는 암 발생과 관련된 문제들 그리고 비용대비효과 측면에서 약제의 가격 등이 실제

처방하는데 있어서 많은 제한이 되고 있는 것도 사실이다. 즉 새로운 약제가 무조건 좋다고 할 수는 없기 때문에 당뇨병 치료 가이드라인이 점차 보수적으로 과거에 개발된 상대적으로 저렴하면서 검증된 약제를 1차적으로 사용하도록 권고하는 것도 이 때문이다. 따라서 가장 현명한 방법은 새로 개발된 약제의 장단점을 확실히 파악하되 환자의 개별적인 특성에 맞추어 가장 안전하고 효과적인 약제를 선택하는 것이다.

참고문헌

- Philippe J, Raccach D. Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agents? *Int J Clin Pract* 2009;63:321-32.
- Task Force Team For Basic Statistical Study of Korean Diabetes Mellitus: Report of Task Force Team For Basic Statistical Study of Korean Diabetes Mellitus: Diabetes in Korea 2007. 1st ed. Seoul: Goldfishery; 2007. p47-8.
- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95.
- Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2:S279-84.
- Steensgaard DB, Thomsen JK, Olsen HB, Knudsen LB. The molecular basis for the delayed absorption of the once-daily human GLP-1 analogue, liraglutide. *Diabetes* 2008;57(Suppl 1):A164.
- Krause A, Kirwin J. Exenatide LAR: a sustained-release formulation of exenatide for the treatment of type 2 diabetes. *Formulary* 2010;45:43-51.
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:7-18.
- Bonadonna RC, Heise T, Arbet-Engels C, Kapitza C, Avogaro A, Grimsby J, Zhi J, Grippo JF, Balena R. Piragliatin (RO4389620), a novel glucokinase activator, lowers plasma glucose both in the postabsorptive state and after a glucose challenge in patients with type 2 diabetes mellitus: a mechanistic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5028-36.
- Burant CF, Viswanathan P, Marcink J, Cao C, Vakilynejad M, Xie B, Leifke E. TAK-875 versus placebo or glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:1403-11.
- Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2008;14:782-90.
- List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:650-7.
- Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodium-glucose co-transport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010;70:377-85.
- Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:34-42.
- Wilding JP, Gause-Nilsson I, Persson A; GALLANT 7 Study Group. Tesaglitazar, as add-on therapy to sulphonylurea, dose-dependently improves glucose and lipid abnormalities in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:194-203.
- Buse JB, Rubin CJ, Frederich R, Viraswami-Appanna K, Lin KC, Montoro R, Shockey G, Davidson JA. Muraglitazar, a dual (alpha/gamma) PPAR activator: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week monotherapy trial in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2005;27:1181-95.
- Cariou B, Zair Y, Staels B, Bruckert E. Effects of the new dual PPAR α/δ agonist GFT505 on lipid and glucose homeostasis in abdominally obese patients with combined dyslipidemia or impaired glucose metabolism. *Diabetes Care* 2011;34:2008-14.
- Masuzaki H, Flier JS. Tissue-specific glucocorticoid reactivating enzyme, 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 beta-HSD1)--a promising drug target for the treatment of metabolic syndrome. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2003;3:255-62.
- Hale C, Wang M. Development of 11beta-HSD1 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Mini Rev Med Chem* 2008;8:702-10.
- Rosenstock J, Banarer S, Fonseca VA, Inzucchi SE, Sun W, Yao W, Hollis G, Flores R, Levy R, Williams WV, Seckl JR, Huber R; INCB13739-202 Principal Investigators. The 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor INCB13739 improves hyperglycemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Diabetes Care* 2010;33:1516-22.