

새롭게 개발되는 당뇨병 약제

권혁상* | 가톨릭대학교 의과대학 내분비내과

New therapeutic agents for glycemic control in diabetes mellitus

Hyuk Sang Kwon, MD*

Department of Endocrinology, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Hyuk Sang Kwon, E-mail: drkwon@catholic.ac.kr

Received February 17, 2012 · Accepted February 30, 2012

A recent report from International Diabetes Federation estimates that 366 million people have diabetes in 2011 and this will have risen to 552 million by 2030. That means one adult in 10 will have diabetes. The prevalence of diabetes among Korean adults aged 20 to 79 years in 2010 was estimated at 9.4% (3.3 million). Diabetes mellitus has thus become a social and economic burden in Korea. However, the percentage of patients to reach their target goal for glycemic control (hemoglobin A1c <7%) is only 40.3%. That indicates further effort for management of diabetic patients is needed. Current diabetic medication includes sulfonylurea, metformin, α -glucosidase inhibitor, thiazolidinedione and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor as well as insulin. In this review article, we examine the clinical effects upcoming new diabetes medications and their differences from previous medications.

Keywords: Diabetes mellitus; Therapeutics; Hyperglycemia

서론

최근 발표된 국제당뇨병연맹(International Diabetes Federation)의 발표에 따르면 2011년 현재 전세계의 당뇨병환자가 3억 6천만 명, 아시아지역이 약 7천만 명이며 2030년경에는 전세계 당뇨병환자가 5억 5천만 명, 아시아지역은 1억 2천만 명으로 증가할 것으로 추산하였다[1]. 이와 같이 당뇨병환자가 급증하는 추세는 국내도 예외는 아닌데 2010년 현재 국내 당뇨병환자는 대략적으로 전국민의 약 9.0%인 3백 3십만 명 정도로 추산되고 있다[2]. 그러나 당뇨

병환자의 약 40%만이 당화혈색소 목표치인 7.0% 미만에도 달되어 있는 실정으로 아직까지도 혈당관리를 위한 노력이 절실한 상태이다[3]. 현재 사용되고 있는 당뇨병 치료제는 크게 인슐린제제와 경구약제로 나눌 수 있는데 경구약제는 다시 1) 인슐린분비를 촉진시키는 작용을 하는 설폰요소제와 최근 개발된 비설폰요소제 계열인 메글리티나이드제제, 2) 간에서의 포도당생성을 억제시키고 말초인슐린감수성을 개선시키는 메트포민, 3) 장관내에서 탄수화물의 흡수를 억제하는 알파글루코시다제 억제제, 4) 인슐린감수성을 주로 개선시키는 치아졸리딘디온제제, 5) 최근 사용이 급증하고 있

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Exenatide and long-acting GLP-1 agonists: similarities and differences

	Exenatide	Long acting GLP-1 agonist
Insulin secretion and glucagon suppression	Yes	Yes
Gastric emptying	Yes	Little or no
Body weight	Weight loss	Weight loss
A1C	-1.0%	-1.5%
Fasting glucose	Modest	Good
Postprandial glucose	Good	Modest
Adverse effect	Nausea	Less nausea
Dosing frequency	Twice daily	Once/day or once/wk

GLP-1, glucagon-like peptide 1; A1C, hemoglobin A1c.

는 dipeptidyl peptidase (DPP)-4 억제제 등으로 나눌 수 있다. 이 밖에도 본문에서 자세히 설명하겠지만 인크레틴 호르몬을 이용한 또 다른 치료제인 glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 작용제가 있다. 본고에서는 위의 기존 약제 이외에 새롭게 개발되고 있는 당뇨병약제 중에서도 곧 사용이 예상되는 약제의 기전과 기존 약제와의 차별점 등에 대해 중점적으로 알아보도록 하겠다.

Long Acting Glucagon-like Peptide 1 Agonist

장관에서 분비되면서 내분비계를 조절하는 장관호르몬을 1920년대부터 ‘인크레틴(cretin)’ 이라고 부르게 되었는데 경구 당부하 시 정주 당부하에 비해 인슐린분비반응이 더 크다는 임상연구결과를 바탕으로 췌도세포에서의 인슐린분비가 장관에서 분비되는 어떠한 요소에 의해 촉진된다는 사실을 알게 되었고 이를 ‘인크레틴 효과’로 명명하게 되었다. 현재까지 알려진 주요 인크레틴은 glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)와 GLP-1이다. 이들은 탄수화물과 같은 영양소 섭취에 따른 반응으로 분비되고 인슐린분비, 베타세포 증식, 골흡수 억제 등의 다양한 작용을 나타내는 것으로 알려지고 있다. 그런데 인크레틴은 분비된 후 수분 이내에 DPP-4라는 효소에 의해 분해된다. 따라서

인크레틴을 이용한 당뇨병치료제는 DPP-4 효소에 대한 억제제(DPP-4 억제제)를 투여하여 인크레틴의 분해를 막는 경구약제와 DPP-4 효소의 분해에 대해 저항성을 가지는 합성 인크레틴 주사제인 GLP-1 agonist가 있다.

현재 사용 중인 GLP-1 agonist는 exenatide (Byetta)가 있으며 향후 long acting GLP-1 agonist가 출시될 예정 혹은 개발 중에 있다. 두 제제의 주요 특징을 비교해보면 Table 1과 같다. 대략적으로 살펴보면 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 혈당 강하효과가 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 당뇨병환자가 아닌 비만환자를 대상으로 한 비만치료제로서의 가능성에 대해서도 관심이 집중되고 있다[4].

현재 사용예정이거나 개발 중인 long acting GLP-1 agonist는 liraglutide, exenatide long-acting release (LAR), albiglutide, lixisenatide, taspeglutide 등이 있다. 노보노디스크에서 개발한 liraglutide는 1일 1회 피하주사하는데[5] 2009년 유럽 의약품안전청 및 2010년 미국식품의약품안전청(Food and Drug Administration, FDA)에 이어 국내에서도 승인되어 시장출시 준비에 들어갔다. 전임상연구결과 설치류에서 갑상선 C-세포를 증식시켜 종양을 발생시켜 주의가 요망되지만 인체에서 갑상선수질암 등을 발생시키는지에 대해서는 아직 보고가 없는 가운데 2010년부터는 GLP-1 agonist 경구제제를 개발하여 1상 임상연구를 시작하였다. 릴리에서 개발하고 있는 exenatide LAR는 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[6]. 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 혈당강하효과나 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[4].

새로운 Dipeptidyl Peptidase-4 억제제

최근 개발된 당뇨병 신약 중에서 가장 관심을 끌고 있는 성분은 역시 인크레틴 호르몬을 이용한 약제 중에서도 경구 약제로 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 간혹은 신기능 장애 시 투약 용법 혹은 제한사항이 다르므로 약제 처방 시 이를 염두에 두어야 한다[7].

새로운 인슐린제제

1922년 Banting과 Best가 처음으로 bovine insulin을 사람에게 투여한 이래 최근까지 매우 다양한 형태의 인슐린 제제가 개발되었다. 현재 사용가능한 인슐린제제로는 초속효형(rapid-acting or fast-acting) 인슐린인 insulin lispro, insulin aspart 및 insulin glulisine과 과거에 많이 사용하였던 속효형(short-acting) 인슐린인 regular insulin과 함께 지속형(long-acting) 인슐린인 NPH insulin, insulin glargine 및 insulin detemir가 있다. 이외에도 지속형과 속효형 혹은 초속효형을 다양한 비율로 배합한 혼합형(premixed) 인슐린이 사용 중이다. 특히 insulin glargine과 insulin detemir는 작용시간이 최대 24시간으로 1일 2회 주사가 필요했던 NPH 인슐린에 비해 1일 1회 주사로 혈당조

절이 가능하고 소위 peakless 인슐린으로서 저혈당의 부작용도 감소시켜 많이 사용되고 있다.

최근에는 이들보다 지속시간이 더 긴 ultralong-acting 인슐린이 개발 중인데 insulin degludec이 그것이다. Insulin degludec은 작용시간이 최대 40시간으로서 1주에 3회 주사만으로도 약효가 지속되는 것으로 알려져 기대가 되고 있는 약제이다. 최근 발표된 insulin glargine과 비교한 3상 임상연구결과에서는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 insulin degludec이 동등한 혈당강하능을 보여주었다[8]. 1형 당뇨병환자를 대상으로 역시 insulin glargine과 비교한 임상연구결과에서도 동등한 혈당강하능과 함께 낮은 저혈당 발생률을 나타내었다[9]. 다만 1주에 3회 주사할 경우 1일 1회 주사시보다 2배에 가까운 용량을 주사함으로써 저혈당의 빈도가 많아지고 insulin glargine 1일 1회 주사와 비교할 때 당화혈색소 강하효과에서 비열등성을 입증하지 못함으로써 처음에 기대했던 1주 3회 용법은 권장되지 않고 있다. 그러나 1일 1회 주사할 경우에는 24시간 지속적인 기초인슐린효과를 보임으로써 제1형 당뇨병은 물론 제2형 당뇨병환자에서 기존의 long acting 인슐린에 비해 많은 장점을 가지고 있다고 생각된다[10]. 노보노디스크에서 개발 중인 약 1만 명의 제1형 및 제2형 당뇨병환자를 바탕으로 한 이와 같은 임상결과를 바탕으로 2011년 9월 미국 FDA에 insulin degludec과 함께 insulin degludec/insulin aspart 복합제제를 새로운 당뇨병 치료약제로 승인 신청한 바 있다.

한편 이 밖에도 과거부터 시도되고 있는 패치형 인슐린제제와 흡입형 인슐린 및 경구용 인슐린이 여러 회사에서 현재 까지도 개발 중이다. 그 중에서도 화이자에서 개발한 흡입형 인슐린인 Exubera는 2006년부터 약 1년간 미국에서 시판되었으나 속효형 인슐린과 비교하여 더 우수하지 않은 약효를 가지면서 더 비싼 약가로 인한 판매부진으로 시판이 중단되었다. 뿐만 아니라 약제와의 유의한 연관관계는 없었고 고 하지만 일부 흡연력을 가진 환자에서 위약군에 비해 폐암 발생이 더 많았다. 2009년에는 Affrezza라는 상품명인 흡입형 인슐린이 FDA에 승인요청을 하였으나 2011년 1월 최종적으로 추가적인 임상자료가 필요하다는 이유로 기각되었다.

Table 2. Comparison of SGLT1 and SGLT2

	SGLT1	SGLT2
Expression	Intestine (mostly) and kidney	Kidney
Substrate	Glucose and galactose	Glucose
Glucose affinity	High	Low
Glucose transport	Low	High
Function	Intestinal absorption of glucose and galactose Re-absorption of glucose in kidney	Re-absorption of glucose in kidney

SGLT, sodium-glucose co-transporter.

Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor 억제제

신장은 염분과 각종 이온의 조절 및 배출을 담당하는 대표적인 신체기관이지만 한편으로는 포도당 신생(glucoseogenesis), 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 발현되는 SGLT인 SGLT1와 주로 신장에서 발현되는 SGLT2로 나뉘어진다. 신장에서의 포도당 재흡수의 90%는 SGLT2가 담당하며 나머지 10%는 SGLT1에서 이루어진다(Table 2). SGLT를 억제시켜 직접적으로 포도당 배출을 증가시킴으로써 혈당조절을 정상화시키려는 목적으로 현재 SGLT2 억제제가 제2형 당뇨병 치료약제로 개발 중이며 일부에서는 SGLT1 억제제와의 복합억제제도 시도되고 있다[11].

현재 개발되는 대부분의 SGLT2 억제제는 사과나무 뿌리에서 추출된 천연 SGLT2 억제제인 플로리진(phlorizin)을 모델로 하여 개발되고 있다. 1800년대 초반에 발견된 플로리진은 동물모델에서 저혈당을 유발하지 않으면서 공복 및 식후혈당을 감소시키는 효과를 보였고 인체에서도 유사한 효과를 나타내었지만 lactase-phlorizin hydrolase에 의해 신속히 분해되고 경구복용 시 장관 내에서의 흡수율도 낮아서 결국 제2형 당뇨병 치료약제로 개발되지는 않았다[12].

SGLT2 억제제는 체외로 당배출을 증가시켜 일일 약 200-300 kcal의 열량감소를 초래하므로 체중감소 효과도 기대할 수 있다.

SGLT2 억제제를 이용한 임상연구를 종합해보면 최대 0.7-0.9%의 당화혈색소 강하효과와 함께 신장기능 이상을 초래하지는 않는 것으로 보여지지만 이뇨작용과 관련하여 혈압감소(2.6-6.4 mmHg), 요산 및 마그네슘의 경미한 증가가 보고되고 있다[13]. 저혈당의 경우 메트포민과 함께 사용할 경우 위약군과 저혈당 발생률이 거의 비슷하지만 인슐린과 사용하면 저혈당의 빈도가 높아지는 것으로 발표되었다. 또한 생식계감염증이 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 비뇨생식계 감염 위험도가 높지 않은 것으로 알려져 있다[14].

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 있

으며 이노작용과 관련한 혈압감소도 추가적으로 기대해볼 수 있다[15]. 그러나 dapagliflozin의 압과 관련된 안전성 이슈로 인해 현재 개발되고 있는 약제들의 상용화가 예상보다 늦어질 가능성이 있으며 SGLT2 억제제와 압과의 연관성과 그 기전에 대한 보다 정확한 정보가 필요하다.

콜레세벨람

콜레세벨람(colesevelam, WelChol)은 담즙산 흡착제(bile acid sequestrant)로서 본래 저밀도지질단백질(low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤 강하제로서 스타틴 이후 2차약제로 사용되던 중 2008년도에 제2형 당뇨병환자에서 식사 및 운동요법으로 혈당조절이 불량한 경우 추가할 수 있는 혈당강하제로 새로운 적응증이 적용되었다. 콜레세벨람의 혈당강하효과는 메트포민, 설폰요소제 혹은 인슐린을 사용한 후에도 혈당조절이 불량한 환자에서 추가할 경우 당화혈색소를 대략 0.4-0.8%까지 감소시킨다[16]. 정확한 혈당강하기전에 대해 현재까지 확실히 밝혀진 것은 없지만 주된 역할은 간에서의 포도당 신생과 글리코겐 분해를 감소시키는 것으로 보이며 인크레틴을 증가시켜서 인슐린분비를 증가시킨다는 일부 보고도 있다. 부작용 측면에서 보면 과거 LDL 콜레스테롤 강하효과를 1차 목표로 삼았던 임상연구 결과에 의하면 부작용 발현빈도가 매우 낮았고 대부분은 변비와 같은 경미한 위장관계 증상들이었다. 흡수되지 않는 특성으로 인해 저혈당의 빈도가 매우 낮은 것이 장점이지만 반면 다른 약물(예: glyburide, levothyroxine, 경구피임제 등) 또는 지용성 비타민의 흡수를 억제시킬 수 있으므로 다른 약제와 함께 사용할 경우엔 최소한 4시간의 시간 간격을 두고 복용하는 것이 권장된다[17].

콜레세벨람은 비록 혈당강하능은 좀 약하지만 제2형 당뇨병환자에서 2차 약물로 사용이 가능하며 저혈당 혹은 체중 증가가 없는 장점을 가졌다. 따라서 당화혈색소가 거의 목표치에 근접한 가운데 스타틴 사용 후에도 추가적인 LDL 콜레스테롤의 감소가 필요한 환자에게 사용한다면 가장 좋은 적응증이 되겠다. 미국 내분비 및 임상내분비학회에서 최근 발표한 당뇨병약제선택지침에서는 당화혈색소 6.5-7.5%

인 환자에서 메트포민과의 병합요법으로 적절하다고 권고하고 있다[18]. 또한 2012년 새로이 발표된 미국당뇨병학회의 당뇨병약제 리스트에 처음으로 소개되기도 하였다[19]. 그러나 인슐린 혹은 설폰요소제와 함께 사용할 경우 중성지방을 증가시키기 때문에 고중성지방혈증(중성지방 >300 mg/dL) 환자에서는 사용이 제한되며 권장용량인 하루 6알(총 625 mg) 1회 복용 혹은 3알 2회 복용이 환자의 복용순응도에 영향을 줄 수도 있다.

Bromocriptine Mesylate

브로모크립틴은 맥각유도체이자 도파민-2 수용체 작용제로서 프롤락틴을 분비하는 뇌하수체종양, 파킨슨씨병, 고프로락틴증 등의 치료제로 널리 사용되고 있다. Bromocriptine mesylate (Cycloset)는 정확한 기전은 밝혀지지 않았지만 평균적으로 당화혈색소를 약 0.5% 가량 감소시키는 혈당강하효과를 인정받아 2009년 제2형 당뇨병치료약제로 승인되었다. 현재까지는 혈당을 낮추는 가장 중요한 기전은 섭식을 유도하거나 중단하는데 작용할 뿐만 아니라 열량소비를 조절하는 데서 기인한다고 알려져 있다. 신경전달물질로서 도파민이 감소될 경우 인슐린저항성이 증가되는데 비만한 경우 도파민수용체의 발현이 감소되는 것으로 알려져 있다. 따라서 도파민작용제는 신경전달물질인 도파민을 증가시키는 역할을 함으로써 인슐린저항성을 감소시키는 한편 간에서의 포도당생성을 감소시킨다. 한편 체내에서의 도파민의 정상적인 일중변동에 의해 최고효과가 아침 일찍 나타나므로 이때 복용하는 것이 인슐린감수성 개선에 도움이 된다[20]. 약 3천여 명의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 임상연구 결과에서는 심혈관질환 발생위험도가 위약과 유의한 차이가 없는 것으로 보고되었다. 브로모크립틴의 잘 알려져 있는 부작용으로는 어지럼증, 두통, 저혈압, 오심(nausea) 및 변비가 있다. 이 중 오심은 가장 많이 호소하는 부작용이므로 가장 좋은 복용시간은 아침 일찍 일어난 후 2시간 이내에 식사를 하면서 복용하는 것이 가장 효과가 좋다고 한다. 초기용량은 1일 0.8 mg으로 시작하여 매주 0.8 mg씩 증량한 후 약효를 나타내는 최소 용량인 1.6 mg까지 도달하도록

하는데 최대 4.8 mg까지 증량이 가능하다[21]. 브로모크립틴은 cytochrome p4503A4 억제제이므로 약물상호작용을 일으킬 수 있는 macrolide 항생제나 protease inhibitor 등을 함께 사용할 경우 주의해야 한다. 금년에 발표된 미국당뇨병학회의 혈당강하제 리스트에 최초로 소개된 브로모크립틴은 일차약제보다는 다제 병합요법으로 혈당조절이 불량한 환자에서 저혈당의 위험부담 없이 추가적으로 당화혈색소 0.5% 미만으로 감소시킬 것을 예상할 경우 처방해 볼 수 있겠다[19].

새로운 Peroxisome Proliferator-Activated Receptor 작용제

Peroxisome proliferator-activated receptor (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 이중 PPAR- α/γ 이중작용제(dual agonist)는 PPAR- α 활성화에 의한 중성지방, 고밀도지질단백질(high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤 개선효과와 PPAR- γ 활성화에 의한 혈당강하효과를 기대할 수 있다. Tesaglitazar는 각종 임상연구결과를 통해 혈당강하, 인슐린저항성 감소 및 이상지질혈증 개선효과뿐만 아니라 부정맥을 감소효과까지 보여 기대되는 PPAR- α/γ 이중작용제였으나 각종 부작용이 문제가 되어 2006년 개발이 중단되었다[22]. 또 다른 PPAR- α/γ 이중작용제인 Muraglitazar는 혈당개선효과와 체중감소 및 인슐린감수성, 이상지질혈증 개선효과를 보였고 부종관련 부작용도 비교적 적었지만 역시 안전성문제로 인해 2006년도에 개발이 중단된 바 있다[23]. 최근에는 로

슈에서 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 콜레스테롤 증가 및 혈당강하효과가 입증된 가운데 최근 발표된 2상 임상연구결과에서는 대사증후군 환자에서 PPAR- α/δ 이중작용제인 GFT505를 사용한 결과 대조군에 비해 중성지방과 인슐린 저항성지표 및 공복혈당을 유의하게 감소시켰으며 HDL 콜레스테롤을 증가시킨 것으로 나타났다[24].

결론

본론에서 언급된 약제 이외에도 수많은 당뇨병 치료제가 개발되고 있다. 그러나 최근에 큰 논란이 되었던 rosiglitazone과 관련된 심혈관계 안전성 이슈와 관련해서 미국 FDA에서는 신규 당뇨병치료제 개발 시 반드시 심혈관계 안전성과 관련된 임상연구결과를 첨부할 것을 의무화하면서 갈수록 당뇨병치료제 개발을 위한 길은 험난해지고 있다. 그러나 기존의 당뇨병치료제와는 다른 새로운 기전의 당뇨병치료제의 개발은 급증하고 있는 당뇨병환자들의 혈당강하를 위해 다양한 선택을 제공할 수 있으므로 앞으로도 계속되어야 할 것이다. 다만 장기간 치료 시의 안전성 여부와 지속적으론 이슈가 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.

핵심용어: 당뇨병; 치료제; 고혈당

REFERENCES

- International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 5th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2011. 143 p.
- Kim DJ. The epidemiology of diabetes in Korea. *Diabetes Metab J* 2011;35:303-308.
- Korean Diabetes Association. Korean Diabetes Association Task Force Team for basic statistical study of Korean diabetes mellitus: diabetes in Korea 2007. Seoul: Korean Diabetes Association; 2007.
- Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2:S279-S284.
- 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.
- Zinman B, Fulcher G, Rao PV, Thomas N, Endahl LA, Johansen T, Lindh R, Lewin A, Rosenstock J, Pinget M, Mathieu C. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2011;377:924-931.
- Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, Ratner RE, Johansen T, Endahl LA, Lyby K, Jendle JH, Roberts AP, DeVries JH, Menechini LF. Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care* 2011;34:661-665.
- Simon AC, DeVries JH. The future of basal insulin supplementation. *Diabetes Technol Ther* 2011;13 Suppl 1:S103-S108.
- 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;14:782-790.
- White JR. Apple trees to sodium glucose co-transporter inhibitors: a review of SGLT2 inhibition. *Clin Diabetes* 2010;28:5-10.
- List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:650-657.
- Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodium-glucose co-transport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010;70:377-385.
- Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:34-42.
- Bays HE, Goldberg RB, Truitt KE, Jones MR. Colesevelam hydrochloride therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: glucose and lipid effects. *Arch Intern Med* 2008;168:1975-1983.
- Israili ZH. Advances in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Ther* 2011;18:117-152.
- Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Schwartz SS. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540-559.
- Standards of medical care in diabetes: 2012. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S11-S63.
- Holt RI, Barnett AH, Bailey CJ. Bromocriptine: old drug, new formulation and new indication. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:1048-1057.
- Musil BA, Walbrandt Pigarelli DL. New drugs for glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *J Pharm Soc Wis* 2010;5: 16-25.
- 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;27:1181-1195.
- 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;34:2008-2014.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 우리나라에서 급격히 증가하고 있는 만성질환인 제2형 당뇨병의 다양한 치료약제에 대한 전반적인 고찰과 새로이 개발되어 사용을 앞두고 있는 약물에 대한 소개를 하고 있다. 현재 임상에서 사용되는 다양한 약제들의 혈당강화 기전을 기술하고 있을 뿐 아니라 새로이 개발되고 있는 혈당강화제의 경우에도 그의 효과와 한계에 대해서 적절히 기술하고 있어서 제2형 당뇨병 환자를 치료하고 있는 일선 의사들에게 도움이 될 것으로 생각한다.

[정리:편집위원회]