

새로운 당뇨병 치료제와 심근경색 논란

DPP-4 Inhibitors and the Relations between Rosiglitazone and the Risk of Myocardial Infarction

이 형 우 | 영남의대 내과 | Hyoung Woo Lee, MD

Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine

E-mail : helee@med.yu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(4): 371 - 376

Abstract

If the type 2 diabetes is left untreated, it can eventually lead to vascular complications, including nephropathy, retinopathy, neuropathy, coronary heart disease, and CVA. The current antidiabetic drugs are all generally effective in the medium term, not effective eventually. In addition, they may also be associated with an increased risk of hypoglycemia, weight gain, and gastrointestinal intolerance. The dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors control elevated blood glucose by increasing active glucagon-like peptide-1 (GLP-1), increasing insulin secretion and inhibiting glucagon secretion. The DPP-4 inhibitors, such as vildagliptin (Galvus) and sitagliptin (Januvia), have shown clinically significant HbA1c reductions up to 2 years of treatment and many potential advantages including a low risk of hypoglycemia, but no effect on body weight. They are used as monotherapy and also in combination with metformin or thiazolidinedione or sulfonylureas and are suitable for once-daily oral dosing to treat patients with the type 2 diabetes mellitus. The thiazolidinediones are agonists for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ) and lowering blood glucose primarily by increasing insulin sensitivity in peripheral tissues. Rosiglitazone is widely used as monotherapy or in fixed dose combinations with either metformin or glimepiride to treat patients with the type 2 diabetes mellitus, but its effect on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined. Dr. Nissen asserted that rosiglitazone should be associated with a significant increase in the risk of myocardial infarction. This review focused on the clinical effect of DPP-4 inhibitors and the relations between rosiglitazone and the risk of myocardial infarction.

Keywords : DPP-4 inhibitor; Vildagliptin; Sitagliptin; Rosiglitazone; Myocardial infarction

핵심용어 : DPP-4 억제제; 가부스; 자누비아; 아반디아; 심근경색

서론

당뇨병은 다양한 원인에 의해 유발되며 만성적 고혈당을 특징으로 하는 질환으로 포도당을 비롯한 여러 대

사장애 및 이로 인한 합병증의 발생이 임상적으로 중요하다. 제1형 당뇨병은 인슐린 결핍이 주 원인으로 인슐린 투여가 주된 치료법이다. 인슐린 저항성 및 인슐린 분비장애가 특징인 제2형 당뇨병의 치료법은 식사 및 운동요법을 통

하여 인슐린 저항성을 줄이고 인슐린 요구량을 줄이는 것이며 이런 방법으로도 조절이 되지 않을 경우 경구용 혈당강하제를 투여하고 경구용 혈당강하제를 투여하여도 조절되지 않을 경우 인슐린을 투여하는 것이다. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)는 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 철저한 혈당 조절에 의하여 합병증을 예방 또는 지연시킬 수 있는가를 확인하고자 한 연구로 4,209명의 환자를 대상으로 10년 이상 진행되었는데, 집중치료를 받은 경우 급사, 저혈당 혹은 고혈당에 의한 사망, 뇌졸중 같은 중증 합병증 발생의 위험이 12% 감소하였고 중증의 미세혈관합병증의 위험은 25% 감소하였다. 이 결과로 보아 DCCT에 따른 제1형 당뇨병의 경우에서와 마찬가지로 제2형 당뇨병 환자들에서도 혈당을 철저하게 조절하여야 한다고 생각된다. 하지만 기존의 경구 혈당강하제를 이용한 혈당조절은 합병증 예방에 한계가 있고 저혈당, 체중 증가와 같은 부작용들을 일으킬 수 있었다. 이에 새로운 기전의 약제들에 대한 개발이 지속되어 왔다. 본 약물요법에서는 이러한 배경에서 최근 새로이 개발되어 소개되고 있는 DPP-IV 억제제와 특히 최근 심근경색증의 빈도를 증가시킨다 하여 관심의 대상이 되고 있는 인슐린 감수성 증강제인 thiazolidinedione제에 대해 기술하고자 한다.

Thiazolidinediones

제2형 당뇨병은 인슐린 저항성이 주된 원인으로 인슐린 저항성을 개선시킬 경우 혈당이 조절될 뿐 아니라 예방 또한 가능하다고 한다. 인슐린 작용 증강제 가운데 메트포민은 제2형 당뇨병 환자들에서 인슐린 작용을 개선시키며 설폰요소제도 체장의 효과가 있다고 알려져 있지만 thiazolidinedione제가 가장 주목받고 있다. Thiazolidinedione제는 Zucker rat, ob/ob mouse 등 인슐린 저항성 실험동물모델 및 제2형 당뇨병 환자에서 뚜렷한 혈당강하 효과를 보이며 저혈당을 유발하지 않고 인슐린 분비를 유의하게 증가시키지 않는다.

Thiazolidinediones제의 작용기전은 세포핵 내에 위치하는 peroxisome proliferator activated receptor- γ (PPAR

γ)에 결합하여 retinoid X receptor와 결합체를 형성하고 그 결합체는 전사인자로 작용하여 인슐린에 반응하는 여러 종류의 단백질을 합성하도록 자극하여 그 결과 인슐린 작용이 증진되는 것이다. PPAR γ 는 주로 지방세포에 존재하고 그 외 근육, 간 등의 여러 조직에도 존재한다. 따라서 thiazolidinediones제는 지방세포에서 포도당 및 지방산의 섭취를 증가시켜 지방합성을 유도하고 근육조직에서는 포도당 섭취를 증가시켜 당원 합성 및 포도당 이용률을 증가시키며 간에서의 당합성을 감소시킨다. Thiazolidinedione제에는 troglitazone, pioglitazone, ciglitazone, englitazone 및 darquitzazone 등이 있으며, 이 중 troglitazone (Rezulin, Noscil)은 최초로 FDA 승인을 받고 상품화되었으나 간독성 및 간기능 부전의 심각한 부작용으로 미국 및 영국에서 판매가 중단된 상태이고 rosiglitazone (Avandia)과 pioglitazone (Actos)은 현재 널리 사용되고 있다.

당뇨병 치료약제를 한번도 투여하지 않은 군에서 thiazolidinedione제를 26주간 단독 투여시 당화혈색소가 1.2~1.5% 감소하고 인슐린 감수성을 증가됨이 보고되었다. 반면 중성지방 농도에는 큰 영향을 주지 않으나 LDL-콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤을 증가시키는 것으로 알려졌다. 아반디아의 초기 투여 용량은 1일 1회 2mg에서 시작하여 3~4주 간격으로 증량하여 최고 8mg까지 투여할 수 있다. 피오글리타존의 초기 투여 용량은 1일 1회 15mg에서 시작하여 3~4주 간격으로 증량하여 최고 45mg까지 투여할 수 있다. 메트포민과 함께 투여할 경우 상승효과를 볼 수 있으며 현재 아반디아와 메트포민의 병합제도 널리 사용되고 있다. 메트포민은 1차적으로 간의 포도당 생성을 억제하고 아반디아는 말초 조직에서의 포도당 섭취를 증가시키는 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다. 인슐린 저항성을 동반한 질환 가운데 하나인 다낭성 난소증후군(polycystic ovary syndrome, PCOS)은 불임, 무배란, 조모증, 고안드로겐혈증, 고인슐린혈증, 고혈압, 당불내성 등을 나타내는데, 이러한 PCOS 환자들을 대상으로 아반디아를 투여시 인슐린 농도가 감소하고 인슐린 감수성이 증가하였으며 고안드로겐혈증과 불임 등도 개선된 보고가 있다. 간효소치 증가가 가끔 보고되나 약물 투여 6개월 내에 흔히 발생하고 미리

파악하여 약물 중단시 보통 회복이 가능한 것으로 보인다. 따라서 약물 처방시에는 간기능 검사를 첫 6개월간은 1개월마다 시행하고 그 후 6개월 동안은 매 2개월마다 시행하여 투여 전보다 3배 이상 증가시에는 투여를 중단해야 한다. 체중 증가 및 약 5%에서 체액저류로 부종, 혈액소 감소(3~4%) 등이 나타나며 New York Heart Association class III 이상의 심부전이 있는 경우는 금기이다.

다음부터는 작년에 심근경색논란의 주인공이 되었던 아반디아의 경력에 대해 간단히 기술하고자 한다.

2007년 5월 21일, '아반디아'는 New England Journal of Medicine (NEJM)에 발표된 미 클리블랜드 클리닉 Nissen 박사의 논문으로 인해 심혈관계 질환 유발 논란에 휩싸였다. 당시 발표로 인해 아반디아를 복용하고 있는 환자들은 엄청난 혼란에 빠졌고 일부 병원에서는 환자 진료에도 큰 영향을 미쳤다고 한다. 논란의 핵심은 아반디아 관련 42개의 논문을 분석한 결과 아반디아 사용시 심근경색 위험의 odds ratio가 1.43 ($p=0.03$)이었고, 심혈관계 질환으로 인한 사망의 odds ratio를 1.64 ($p=0.06$) 높인다는 것이었다. Nissen 박사의 논문으로 인한 파장은 관련 대한당뇨병 학회를 포함하여 여러 나라 의학 단체들의 성명서를 통해 논란을 수습하기 위한 노력들이 이어지는가 하면, 미 의회는 아반디아 안전성 문제에 대한 청문회를 개최했으며 미국 식약청은 이례적으로 즉각적인 발표를 통해 면밀한 분석을 통해 공식적인 입장을 밝히겠다는 입장을 밝히기도 하는 등 거세었다.

하지만 당시 Nissen 박사의 연구는 2형 당뇨병 치료제를에게 제기되어 왔던 심혈관계 질환 유발에 대한 '문제제기'로서의 가치를 가지고 있었지만 스스로도 인정했듯이 time-to-event를 분석할 수 있는 모든 임상 의 원래 자료에 접근하는데 제한이 있었다는 점을 들 수 있다.

이 밖에도 메타 분석은 각기 다르게 디자인된 다수의 연구 결과를 요약한 정보에 기초하고 있다는 점에서 특정 결과변수를 평가하기 위해 고안된 전향적 임상시험에 비해 신뢰도가 떨어진다는 점, 분석된 대상의 숫자가 적다는 점 역시 이번 연구가 가지고 있는 한계들이었다. 이같은 한계로 인해 지난 몇 개월 동안 연구자들 사이에서도 여러 의견이

분분하면서 결국 결론은 2007년 11월 미국식약청의 최종 결론에 의해 결정되었다.

하지만 이 논란의 중심에서 발표된 아반디아의 '태생적 문제'인 울혈성 심부전에 대한 미 미국식약청의 박스경고 삽입이 또 하나의 변수로 등장하게 되었다. 울혈성 심부전에 대한 경고강화 문제는 이미 Nissen 박사의 발표 훨씬 이전에 논의되었던 의견으로 별개의 문제였지만 시기가 문제였다. 이미 당뇨병을 치료하고 있는 의사들 사이에서는 아반디아의 체액 저류로 인한 부작용으로 울혈성 심부전은 널리 알려진 사실이었고 이를 고려해 적절하게 처방돼 왔지만 이를 모르고 있었던 일부 언론에 의해 Nissen 박사의 논문에서 제기됐던 심근경색빈도와 같이 보도되면서 퇴출의 목소리가 높아지기에 이르렀고 아반디아는 회생 불가능의 길 을 걷는 것이 아닌가 하는 우려까지 낳게 했다.

Nissen 박사 문제 제기를 통해 심근경색 문제에 대해 미 미국식약청 자문위원회의 투표결과를 눈여겨보아야 했는데 결국 미국식약청 자문위원회는 당시 투표를 통해 일부 허혈성 심장 질환의 위험이 있을 수 있다는 점에 대해서는 인정했지만 참석위원 23명은 22대 1의 압도적인 지지로 아반디아의 시장잔류를 결정하게 된다. 6개월에 걸친 아반디아의 심혈관계 질환에 대한 안전성 논란은 미국식약청에 의해 종지부를 찍게 된다. 미국식약청은 아반디아 약제정보에 경고 문구를 삽입하기로 결정하였다. 그 내용은 대부분이 위약 대조시험인 단기간 임상연구들에 대해 미국식약청이 실시한 메타분석에서 아반디아와 심근 허혈성 질환의 증가에 대한 연관성이 나타난 반면, 아반디아와 위약 또는 다른 경구용 당뇨약제와 비교한 3개의 장기간 임상시험에서 이러한 위험은 확인되지 않았다. 박스경고에는 심근허혈의 위험에 대해서는 현재 가능한 자료에서는 결론을 내릴 수 없다고 결론지었다. 또한 미국 식약청은 어떠한 경구용 당뇨병 치료제도 심혈관계 위험을 낮춘다고 결정하기에는 자료가 불충분하다고 결론지었다. 미국식약청은 "아반디아 또는 어떠한 다른 경구용 당뇨병 치료제도 대혈관 질환의 위험을 감소시킨다는 결론을 내릴 수 있는 근거를 입증하는 임상연구는 없었다"는 문장을 모든 경구용 당뇨병 치료제의 허가 사항에 경고로서 추가하도록 지시했다. 결국 Nissen 박사

에 의해 촉발된 아반디아 이슈는 ‘결론 없음’을 결론으로 끝을 맺었다. 한국심평원에서도 심혈관계 질환의 위험성을 이유로 아반디아와 인슐린의 병용투여를 인정하지 않고 있다.

그리고 이번 이슈로 인하여 연구 도중에 중간발표가 되었던 RECORD 연구를 포함하여 대규모 심혈관계 사건 결과 임상시험들이 진행되고 있고 2009년부터 그 결과가 발표될 예정이어서 어느정도 그 답을 기대할 수 있을 것으로 생각한다. 최근 중간 발표된 ACCORD 연구의 경우 아반디아와 심혈관계 위험도 증가와 아무런 상관성이 없음이 발표되어 장기간 사용시 그 안전성을 엿볼 수 있는 대목이기도 하지만 추후 그 경과를 더 지켜 보아야 할 것이다.

DPP-IV 억제제

최근 연구들에서 혈당의 조절에 인슐린과 글루카곤 외에 incretin으로 통칭되는 다양한 호르몬들이 관여한다는 것이 밝혀졌다. Incretin은 인체가 음식을 섭취하게 되면 위장관에서 분비되는 hormone이며 대표적으로 gastric inhibitory polypeptide (GIP)와 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 등이 잘 알려져 있다. 이 중 GLP-1은 30개의 아미노산으로 구성되어 있고 회장과 대장의 L 세포에서 장관내 영양분이나 혈중 혈당 농도에 자극을 받아 분비되며 췌장의 β 세포의 기능을 향상시켜 인슐린 분비를 증가시키고 glucagon의 분비를 억제시킬 뿐만 아니라 β 세포의 증식, 위장관 운동 억제, 식욕 억제 등의 효과도 나타낸다. GLP-1이 활성화되기 위해서는 N 말단의 일부가 잘려지면서 GLP-1 (7-37) 또는 GLP-1 (7-36) amide 형태가 된다. 생성된 GLP-1은 인체 내에서 DPP-IV라는 효소에 의해 N 말단의 2개의 아미노산이 끊기면서 GLP-1 (9-36) amide로 분해된다. GLP-1은 2분 미만의 매우 짧은 반감기를 가지고 있으며 이 때문에 직접적으로 당뇨병의 치료제로 사용하는 데는 제한이 있다. GLP-1을 당뇨병의 치료에 사용하기 위해 개발된 것에는 GLP-1 analogues와 exenatide 그리고 DPP-IV 억제제들이 있다.

DPP-IV는 CD26이라고도 불리며 T-cells, B-cells와 natural killer cell의 세포막에 널리 존재하는 766개의 amino

acid로 이루어진 세포막 peptidase이다. 이런 DPP-IV 억제제들은 혈중 incretin hormones들의 분해를 막는데, 그 중 특히 GLP-1의 농도를 상승시킴으로써 glucagon의 작용을 감소시켜 간에서의 당 생성을 줄이고 인슐린 생산을 증가시켜 혈당을 개선시킨다. DPP-IV 억제제는 GLP-1 analogues나 exenatide와 달리 경구 투여가 가능하며 체중 유지 효과가 있고 저혈당의 발생이 드물어 최근 당뇨병의 최신 치료 약제로 각광받고 있다. 이러한 DPP-IV 억제제에는 vildagliptin (LAF237), sitagliptin (MK-0431), saxagliptin (BMS0477118) 등이 있으며 한국에서도 LG 제약회사에서 개발중이다. 이 중 vildagliptin과 sitagliptin은 한국에서 임상시험이 진행되었으며 본격적인 사용을 앞두고 있다.

1. Sitagliptin

MK-0431 (sitagliptin)은 미국 Merck사에 의해 개발되었으며 2006년 11월 FDA 승인을 받고 미국 및 멕시코에서 Januvia란 상품명으로 시판중이며, 국내에서도 2007년 9월 승인을 받았으며, 올해 후반기에는 시판이 가능하리라고 생각된다.

Sitagliptin은 반감기가 약 8~14시간 정도로 DPP-IV 장시간 억제제로 1일 1회 경구투여가 가능하다. sitagliptin 50mg 투여시 DPP-IV의 80%를 억제시킬 수 있다고 하며 이런 효과는 24시간 이상 지속된다. 그리고 혈중 GLP-1 농도는 투여 전에 비해 2배 정도 증가한다고 한다. 두 개의 12주 sitagliptin 단독요법에 대한 연구에서 sitagliptin은 모든 용량에서 당화혈색소의 감소를 보였다. 이전에 당뇨병 치료를 받지 않았던 환자들에서 1일 100mg을 복용한 경우에 당화혈색소 감소 정도가 가장 컸다. 경구 혈당강화제를 복용하던 환자들에서 sitagliptin을 단독으로 사용하였을 때에도 당화혈색소 감소는 모든 용량에서 나타났으며 특히 50mg 하루 두 번 복용하였을 때 가장 저명하였다. Aschner 등은 24주 동안 무작위로 sitagliptin 투여시 위약 투여에 비해 sitagliptin 100mg과 200mg 군에서 -0.79%, -0.94%의 유의한 당화혈색소 변화가 나타났고 공복혈당도 각각 16.2mg/dl, 21.6mg/dl가 감소하였다고 하였다. 그리고

당화혈색소가 9% 이상인 환자들에서 8% 미만인 환자들에 비해 뚜렷한 당화혈색소 감소가 나타났다.

Sitagliptin과 메트포민을 병합 투여한 대표적인 연구 중 Brazg 등은 메트포민 단독요법($\geq 1,500$ mg/day, 6주 이상)으로 혈당조절이 되지 않는 환자들을 대상으로 sitagliptin을 4주간 투여시 공복 혈당이 sitagliptin 병합요법군에서 23.4mg/dl 감소하였으며 대조군에서는 3.6mg/dl 감소한다고 하였다($p < 0.001$). Rosenstock 등의 연구에서는 pioglitazone으로 혈당조절이 되지 않았던 환자들에서 24주 동안 sitagliptin을 100mg을 병합 투여하였을 때 유의한 당화혈색소 감소(-0.7%)와 공복혈당 감소(18mg/dl)를 보였고 혈당강하 효과는 24주 동안 유지되었다. Stein 등에 의하면 메트포민으로 혈당조절이 되지 않던 환자들에서 52주 동안 sitagliptin 100mg/day 혹은 glipizide (maximum 20mg/day)를 병합투여 하였을 때 두 군 모두 비슷한 정도의 당화혈색소 감소를 보였고 7% 이하로 당화혈색소가 감소한 환자는 sitagliptin군에서 63%, glipizide군에서 59%이었다. 이 약제는 1일 1회 100mg 경구 단독 투여할 수 있으며, 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 설포닐우레아, 메트포르민 또는 thiazolidinediones제와 병용투여할 수 있다. 경증의 신장에 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않으나 중등도 장애 환자에서는 1일 1회 50mg을 투여한다.

2. Vildagliptin

Norvatis에서 개발한 LAF237은 vildagliptin으로 명명되었으며 상품명은 Galvus로 유럽에서는 시판되었으나 미국에서는 FDA 공인을 기다리고 있으며 한국에서도 2007년 12월 승인을 받았으나 보험가가 결정되지 않아 시판을 기다리고 있다. Vildagliptin은 DPP-IV 장시간 억제제로 1일 1회 혹은 2회 경구투여가 가능하다. Vildagliptin 100mg 투여시 DPP-IV의 90%를 억제시킬 수 있다고 하며 이런 효과는 12시간 이상 지속된다. Ahren 등에 의하면 vildagliptin 100mg을 하루 한 번 경구 투여한 환자는 위약을 투여한 환자들에 비해 공복혈당이 16.7mg/dl 감소한다고 한다. Rosenstock 등이 24주 동안 vildagliptin을 50mg 하루 두 번

투약한 군과 rosiglitazone 8mg을 하루 한 번 투약한 군을 비교한 연구에서는 vildagliptin군에서 1.1%의 당화혈색소 감소를 보였으며 이는 rosiglitazone군과 유사하였다. Schweizer 등의 52주 동안 vildagliptin을 투약한 군과 메트포민을 투약한 군을 비교한 연구에서는 vildagliptin군은 1.0%, 메트포민군은 1.4%의 당화혈색소 감소를 보여 두 군 간 유의한 차이는 보이지 않았으며 당화혈색소의 감소 효과는 1년 동안 유지되었다. 또한 하루 vildagliptin 100mg을 복용한 1300명의 drug-naïve 환자들에서도 1.1%의 당화혈색소 감소를 보였으며 치료전 당화혈색소가 높을수록 당화혈색소의 감소는 뚜렷하였다.

한편 DPP-IV 억제제들을 기존의 경구 혈당강하제와 함께 복용하는 연구들도 진행되어 왔다. Ahren 등은 12주에서 52주 동안 메트포민 1,500~3,000mg/day을 복용중인 환자에서 vildagliptin 50mg/day와 위약을 각각 투여한 연구에서 12주에 관찰한 당화혈색소의 차이는 -0.7%이었고 52주 후는 -1.1%이었다. 종료시점에서 당화혈색소가 7.0% 이하였던 환자는 메트포민과 위약 투약군에서는 10.7%였던 반면에 vildagliptin과 메트포민 투약군에서는 41.7%이었다.

Pioglitazone과의 복합요법을 시도한 임상연구들 중 Nathwani 등에 의하면 6개월 동안 592명의 환자들을 무작위로 4개의 군(Vildagliptin 100mg/day, pioglitazone 30mg/day, vildagliptin 100mg/day + pioglitazone 30mg/day, vildagliptin 50mg/day + pioglitazone 15mg/day)으로 나누어 관찰하였을 때 vildagliptin과 pioglitazone을 병용한 군이 pioglitazone 단독투여군에 비해 유의한 당화혈색소 감소를 보였다(-1.9% vs -1.4%, $p < 0.001$). Vildagliptin과 pioglitazone을 함께 복용한 환자군에서 목표 당화혈색소인 7% 미만이 된 환자는 65%이었던 반면에 vildagliptin과 pioglitazone 단독 요법을 시행한 환자군에서는 각각 42.5%, 42.9%이었다. 그리고 Fonseca 등이 시행한 인슐린과의 병용요법을 시행한 vildagliptin 연구를 살펴보면 인슐린(> 30 U/day)을 사용중인 진행된 제2형 당뇨병 환자에서 24주 동안 vildagliptin과 인슐린을 병합 투여하였을 때 0.7%의 당화혈색소 감소를 보였으며 특히

나이가 많고 인슐린 저항성이 심한 환자에서 유의한 당화혈색소 감소의 효과를 볼 수 있었다. 이 약제는 1일 50mg 2회 경구 투여할 수 있으며 메트포민과 병용 투여하여야 한다.

경구로 투여하는 DPP-IV 억제제는 주사로 투여하는 GLP-1 유사체와 달리 DPP-IV라는 효소가 인체의 여러 곳에 존재하는 효소이므로 다른 많은 펩티드 호르몬(substance P, insulin-like growth factor 1, neuropeptide Y, GLP-2, GIP 등)과 관련이 있을 것으로 생각되며 DPP-IV 억제제의 장기간 투여가 인체에 어떤 영향을 미칠지는 아직 잘 관찰해 보아야 할 것이다. 그러나 현재까지 진행된 sitagliptin 및 vildagliptin의 2년간 투여 연구에서는 두통, 코막힘, 상기도감염, 설사, 관절통, 요로감염 등의 사소한 부작용이 있었으나 그 빈도는 대조군과 유사하였으며 심각한 부작용은 없었다. 저혈당의 발생을 보고한 예도 거의 없었다. 결론적으로 DPP-IV 억제제들은 인슐린과 thiazolidinediones 제제를 비롯한 설폰요소제들이 가진 체중 증가와 저혈당이라는 문제점 그리고 설폰요소제의 2차성 실패를 어느정도 보완할 수 있는 새로운 당뇨병 치료제로 크게 기대되며 한국에서도 빨리 사용될 수 있기를 기대한다.

결론

새로운 약제가 개발됨에 따라 임상의가 사용할 수 있는 약제의 선택 폭이 그만큼 넓어졌다고 볼 수 있으며 이 약제

들의 장단점을 잘 알아서 환자에게 적용한다면 보다 나은 치료 효과를 얻을 수 있을 것으로 기대된다. 또한 당뇨병 환자를 진료하는 의사는 새로운 약물을 식사 요법 및 운동 요법과 조화롭게 사용해야 효과적인 치료가 이루어진다는 사실을 항상 명심해야 할 것이다.

참고문헌

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-1972.
2. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929-2940.
3. Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 161-171.
4. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PRO-active investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro-Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.
5. Nissen SE, and Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471.



Peer Reviewers Commentary

최근 논란이 되고 있는 경구혈당강하제 중 thiazolidinedione계의 아반디아 제제에 대한 심혈관계 질환의 우려에 대해 심도있게 다루고 있다. 아반디아의 심혈관계 질환 특히 울혈성 심부전에 대한 우려는 Nissen의 논문 발표 이전부터 이미 알려져 있었고 아반디아의 처방은 인슐린과의 병용 투여는 피하고 현증의 심혈관계 질환이 없는 제2형 당뇨병 환자들의 혈당 조절 목적을 위해서 처방하면 될 것 이다. 또한 새로운 당뇨병 치료제인 GLP-1 유사체와 DPP-IV 억제제에 대해서도 비교적 간결하게 설명되어 있다. 이 약제들은 체중 증가 없이 혈당을 조절할 수 있고 체장 β -세포를 재생시킬 수 있어 기존의 약제들에 비해 큰 장점이 될 수 있다. 그러나 본 약제들이 혈당강하제로 사용된 것은 매우 최근이며 임상경험 또한 짧아 아반디아의 예에서처럼 너무 성급한 기대나 판단은 신중해야 할 것이다.

[정리: 편집위원회]