

인크레틴을 기초로 한 제2형 당뇨병의 복합약물요법

Incretin-based Combination Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus

김 재 현 · 이 명 식 | 성균관대의대 내분비대사내과 | Jae Hyeon Kim, MD · Myung-Shik Lee, MD

Division of Endocrinology and Metabolism / Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine

E-mail : mslee0923@skku.edu

J Korean Med Assoc 2009; 52(10): 1030 - 1036

Abstract

While there are many therapies for type 2 diabetes are available including insulin secretagogues, insulin sensitizers and exogenous insulin, many patients are unable to reach recommended therapeutic targets. Incretin-based therapies have recently been introduced into clinical practice, and these novel therapies may make it possible to achieve improved glycemic control either with no weight gain (dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4] inhibitors sitagliptin and vildagliptin, or with weight loss (glucagon-like peptide-1 [GLP-1] mimetics exenatide and liraglutide). This article aims to provide an overview of efficacy and safety data regarding incretin-based clinical trials in type 2 diabetic patients, and propose a systematic approach to treatment including patient selection and optimal treatment combination. In addition, preclinical data suggest that incretin-based therapies may also preserve β -cell function. Therefore, these agents hold out promise of a truly disease-modifying therapy that would target the progressive nature of type 2 diabetes. Additional clinical trials will be required to test such hypothesis.

Keywords: DPP-4 inhibitors; GLP-1 mimetics; Incretin; Type 2 diabetes

핵심어: DPP-4 억제제; GLP-1 유사제; 인크레틴; 제2형 당뇨병

서론

제2형 당뇨병은 인슐린 저항성과 상대적인 인슐린 부족이 복합적으로 작용하여 포도당의 대사 장애를 초래하고 만성적인 고혈당으로 이어지게 되며, 이로 인해 발생하는 합병증이 임상적으로 중요한 질환이다. 철저한 혈당 조절로 당뇨병의 만성 합병증을 예방할 수 있다는 사실은 United Kingdom Prospective Study (UKPDS)를 포함하여 여러 연구에서 확인되었으며, 이후 추적연구에서 혈압과 달리 발병 초기부터 적극적으로 혈당을 조절하지 않은 경우

에는 약 10년이 지난 이후에도 혈관 합병증이 지속적으로 증가하는 점을 고려할 때 조기에 적극적인 혈당 조절이 요구되고 있다(1). 제2형 당뇨병에서 혈당 조절 방법은 식사요법 및 운동요법과 체중 조절 등의 생활습관 개선을 기반으로 작용 기전에 따라 설폰요소제와 glinide로 대표되는 인슐린분비촉진제, metformin, thiazolidinedione같은 인슐린감수성 개선제, 소장에서 탄수화물 흡수를 억제하는 알파-글루코시데이즈 억제제 등의 경구약제와 인슐린 주사제를 단독 혹은 복합으로 사용하게 된다. 단독으로 사용시 저혈당이 크게 문제되지 않는 다른 약물들과 달리 인슐린 주

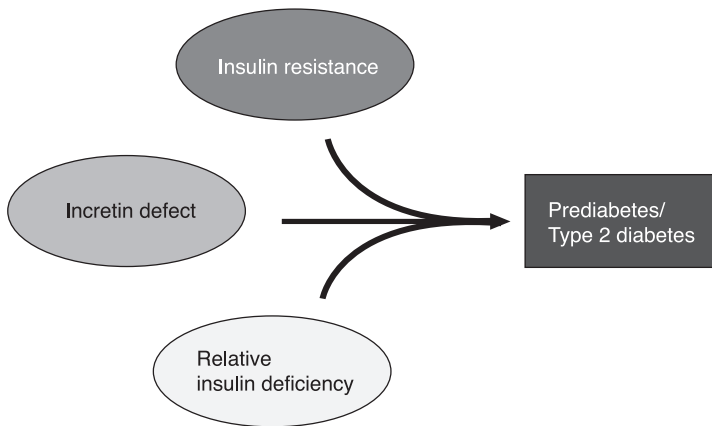


Figure 1. Redefining of pathophysiology of type 2 diabetes. Insulin resistance, β -cell dysfunction, and impaired incretin effects play a significant role in the development and progression of hyperglycemia in type 2 diabetes.

사제와 인슐린분비 촉진제인 설폰요소제, glinide는 혈당을 적극적으로 낮출수록 저혈당의 위험성이 올라가고 체중이 증가되기 쉬운 것이 단점이며, metformin은 신기능 감소환자에서 사용이 불가능하고 일부 환자에서 소화기 부작용이 있으며, thiazolidinedione은 체중 증가, 부종이 잘 동반되고 심부전, 골절 위험성이 증가한다. 한편, 제2형 당뇨병의 발생 기전에 인슐린 저항성 및 상대적인 인슐린 결핍 이외에도 인크레틴 호르몬의 분비 및 작용의 감소 또한 중요한 기전인 것이 밝혀지면서(Figure 1), 인크레틴 관련약물들이 개발되기 시작하였고, 경구약물인 dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) 억제제와 주사제인 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 유사제가 임상에 사용되고 있다. 특히 이들 약물들은 혈당에 의존적으로 인슐린 분비를 촉진시켜서 단독으로 사용시에는 저혈당 위험성은 매우 적고, 체중 증가가 없거나 일부에서는 오히려 감소시키는 효과를 보이며, 전임상 연구에서는 췌장 β -세포의 양을 증가시키고 기능을 호전시키는 효과도 보고되었다(2). 최근 국내에서도 exenatide, sitagliptin, vildagliptin이 연달아 발매되어 임상에 사용되고 있고, DPP-4 억제제인 후자의 2가지 약물은 빠른 속도로 처방량이 증가하고 있어서 이들 약물들을 언제, 어떤 환자에게 어떤 약물과 조합해서 사용할 것인지에 많은 사람들이 관심을 보이고 있다(3). 여러 당뇨병 유관단체들이 제2형

당뇨병 치료방법에 대한 지침을 제시하면서 이들 새로운 약물들의 잠재적 역할에 대해 소개하고 있지만 이들 약물들을 언제, 어떤 환자에게 어떤 방법으로 임상에서 사용할지에 대해서 충분한 지침이 부족한 실정이다. 2009년도에 발표된 미국당뇨병학회와 유럽당뇨병학회의 권고안에서는 exenatide를 pioglitazone과 함께 2단계로 선택할 수 있는 약물로 추가하였지만 DPP-4 억제제는 상대적으로 낮은 혈당강하효과와 장기간의 임상자료 부족, 비교적 고가라는 이유로 glinide, 알파-글루코시테이즈 억제제 등과 마찬가지로 2단계 약물로도 권장되지 않았다(4). 하지만 단계별 혈

당관리 지침을 제시했던 ‘International Diabetes Center (www.internationaldiabetescenter.com)’에서는 최근 metformin 다음에 사용 가능한 2차 약물로 설폰요소제, DPP-4 억제제 및 exenatide, thiazolidinedione 약물을 동시에 제시하고 있으며, 캐나다 당뇨병학회와 영국의 ‘National Institute for Health and Clinical Excellence’에서도 DPP-4 억제제를 metformin 이후의 2차 또는 3차 치료제로 선택할 수 있다는 권고안을 최근 제시한 바 있다. 본 약물요법에서는 이러한 배경에서 DPP-4 억제제 및 GLP-1 유사제의 최근 임상 연구 결과들을 살펴보고 어떤 환자들에게 어떤 방식으로 사용할 것인지에 대해 논의하고자 한다.

내인성 인크레틴

인크레틴은 음식을 섭취했을 때 위장관에서 분비되는 호르몬으로 혈당 수치에 의존적으로 인슐린분비를 강화시키는 작용을 보이며, 현재 대표적으로 알려진 것은 GLP-1과 glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)이다. GLP-1은 전장관에서 분비되지만 주로 회장과 대장점막의 L-세포에서 분비되며 GIP는 십이지장과 공장 K-세포에서 분비된다. 분비된 인크레틴 중 활성화 형태는 혈중

에서 반감기가 수분에 지나지 않는데 주로 DPP-4에 의해 2개의 아미노산이 떨어져 나가면서 불활성화 형태로 바뀌게 되고 이후 대부분이 신장으로 배설되게 된다. GLP-1 수용체는 췌장의 β -세포, 장관, 폐, 신장, 심장, 뇌조직에서 발현되며, GIP 수용체 또한 췌장, 장관, 지방조직, 심장, 뇌하수체, 부신, 뇌조직에서 발현된다. 인크레틴분비의 자극원은 음식 섭취로 주로 지질과 탄수화물을 섭취할 때 분비가 증가한다. GLP-1이 췌장의 β -세포의 수용체에 결합하게 되면 GPCR (G-protein coupled receptor) 및 adenylate cyclase를 자극해서 cAMP를 생성하고 인슐린 합성과 분비를 촉진하게 되는데 이런 인슐린 분비 자극효과는 혈중 포도당 농도에 비례하여 증가한다. 즉, GLP-1이 인슐린 분비에 영향을 미치기 위해서는 일정 수준의 포도당이 필요하며, 55 mg/dL 이하로 포도당 농도가 내려가면 GLP-1이 인슐린을 자극하는 효과는 없어져서, GLP-1 단독으로는 심한 저혈당을 잘 유발하지 않는다. 또한 GLP-1은 포도당 농도에 의존적으로 췌장의 β -세포에서 글루카곤 분비를 억제하는데 이는 아마도 직접적인 작용보다는 인슐린이나 소마토스타틴 분비 증가 효과 혹은 미주신경에 의한 억제 효과를 통하는 것으로 생각된다. 또한 GLP-1은 동물실험에서 췌장 β -세포의 증식을 유발하고 세포자멸사를 억제하여 β -세포량을 증가시킨다. 또한 위장관 운동을 억제하여 위 배출을 지연시키고 중추신경에 작용하여 포만감을 증진시킨다. GIP는 췌장 β -세포의 작용은 GLP-1과 유사하지만 글루카곤분비에 영향이 없거나 도리어 자극하고 위장관 운동에 영향이 없다. 초기 연구에서 제2형 당뇨병 환자에서는 GIP의 분비는 정상인과 큰 차이가 없으나 GLP-1의 분비는 감소되어 있는 경우가 많았으나, 최근 연구에서는 GLP-1의 혈중농도가 당뇨병 환자와 정상인에서 큰 차이를 보이지 않는다는 보고들도 있다. 한편, 제2형 당뇨병 환자에게 정맥으로 GLP-1, GIP를 투여하였을 때 GLP-1의 인슐린 분비 증가 및 혈당 감소 효과는 정상인에 비교적 근접한 반면에 GIP의 효과는 매우 감소되어 있다. 따라서 제2형 당뇨병 환자의 인크레틴 효과의 장애는 GLP-1 분비 감소와 GIP의 인슐린 자극 효과의 장애 등이 중요한 원인으로 생각된다 (5). 또한 제2형 당뇨병에서 GLP-1에 대한 췌장 β -세포

의 민감도 감소와 DPP-4 효소 활성도의 증가 등도 인크레틴 효과의 장애에 관여하는 것으로 여겨진다. 결론적으로 제2형 당뇨병의 발생기전에 인슐린저항성 및 상대적인 인슐린 결핍 이외에도 인크레틴 작용의 장애 또한 중요한 기전인 것이 밝혀져 이와 관련한 치료제들이 속속 개발되고 있다(Figure 1)(3). 즉, GLP-1 유사제로 exena-tide가 시판되고 있고, 하루 1회 주사제인 liraglutide는 미국 식약청에서 심사중이며, 1주에 1회 투여인 exenatide LAR, tas-poglutide 등이 임상연구가 진행중이다. 또한 DPP-4 억제제로 sitagliptin, vildagliptin이 임상에 사용되고 있고, saxagliptin, alogliptin 등이 임상연구가 진행중이다.

제2형 당뇨병 환자에서 인크레틴 치료제의 사용 방법

1. DPP-4 억제제

(1) 단독요법

제2형 당뇨병 환자에서 DPP-4 억제제는 단독 요법 및 metformin, 설포요소제, thiazolidinedione, 인슐린 등과 병합 요법에서 위약군에 비하여 의미있는 혈당 강하 효과를 보였다. 단독 요법으로 제2형 당뇨병 환자에게 3~6개월간 DPP-4 억제제를 투여한 연구들에서 이전에 경구혈당 강하제 복용력과 상관없이 위약군보다 당화혈색소 수치가 0.5~0.9% 감소하고, 체중에는 큰 변화가 없고, 저혈당 발생도 적어서 단독 요법으로도 DPP-4 억제제가 유효함을 보여주고 있다. 한국, 중국, 인도 3개국에서 시행된 sitagliptin 단독요법 연구에서는 당화혈색소 수치가 1% 감소하여 백인에 비해 높은 효과를 보였다. 하지만 metformin에 비해 고가이고 상대적으로 당화혈색소 감소 정도가 낮고 장기간의 연구 결과가 아직 부족한 것이 단점인 반면, 소화기 부작용을 포함하여 전신적인 부작용이 적어서 환자의 복용 순응도가 뛰어나고 전임상 연구에서 췌장 β -세포량을 증가시키고 기능을 회복시키는 것 또한 장점으로 작용할 가능성이 있다. 실제로 약 복용력이 없는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 vildagliptin 50 mg 2회 요법과 metformin 1,000 mg 2회 단독 요법간의 비교 연구에서 당화혈색소 감소는

metformin이 뛰어났지만 소화기 부작용은 metformin군에서 높았다. Sitagliptin의 경우 대부분이 신장으로 배설되지만 중등도 이상의 신기능 감소 환자라도 용량을 줄여서 사용이 가능하다. 반면에 vildagliptin의 경우 주로 간에서 대사되어 신기능 여부에 따라 용량 감소가 필요 없을 것으로 생각되지만 아직 중등도 이상의 신기능 감소 환자에 대한 임상 연구는 부족한 실정이다. 심한 간기능 부전의 경우 두 약제 모두 사용이 금기이다. 다른 부작용으로는 상기도 감염, 요로 감염, 두통 등의 사소한 부작용이 위약군에 비해 1.2~1.5배 증가되었으나, 심각한 부작용은 위약군에 비하여 빈도가 크게 차이가 나지 않았다. 하지만 대부분의 연구가 52주 정도에 머무르고 있어서 장기간의 사용에 대한 관찰이 아직 필요하며, sitagliptin의 경우 시판 후 시장 조사에서 Stevens-Johnson 증후군같은 심한 피부반응이 보고되기도 하였다. 따라서 아직까지는 일반적으로 대부분의 임상 진료지침 대로 metformin을 일차약으로 사용하고, 신기능 감소와 같은 금기증이나 소화기 부작용으로 metformin을 사용하기 어려운 경우라면 DPP-4 억제제도 일차약으로 고려해 볼 수 있다.

(2) 2제 요법

24주간 metformin과 sitagliptin 혹은 vildagliptin을 병용한 경우에는 metformin 단독 투여에 비해 당화혈색소가 추가적으로 0.7~0.9% 더 감소되는 것으로 보고되었다. 또한 저혈당 빈도나 체중 증가가 적고 부작용이 적어서 환자 순응도도 높았다. 따라서 metformin을 일차약으로 사용 후에도 목표 혈당에 도달하지 않은 2형 당뇨병 환자에게 2차 약을 선택할 때 DPP-4 억제제도 매우 유용함을 알 수 있다. Metformin으로 목표 혈당에 도달하지 않은 제2형 당뇨병 환자에게 glipizide 5 mg 혹은 sitagliptin 100 mg을 추가하여 52주간 비교한 연구를 살펴보면 당화혈색소 감소 효과는 두 군에서 큰 차이가 없고, metformin과 sitagliptin 병용군이 metformin과 glipizide 병용군에 비해 저혈당 빈도가 적었고(5% vs. 32%), 체중이 1.1 kg 늘어난 glipizide 병용군과 달리 체중이 1.5 kg 감소하였다. 또한 metformin에 glimepiride (최대 6 mg까지 증량) 혹은 vildagliptin 50 mg 하루 2회의 병용 효과를 52주간 비교한 연구에서도

비슷한 연구 결과를 보였다. 한편, vildagliptin 또는 pioglitazone 단독 요법 효과를 비교한 연구를 살펴보면, 당화혈색소 감소효과는 두 군이 비슷했지만 부종 및 체중 증가가 vildagliptin군에서 적었다. 따라서 metformin으로 조절이 되지 않은 환자에서 두 번째 약을 선택할 때 DPP-4 억제제가 저혈당이 적고 식후 혈당 조절에 유리하며, 부작용 및 체중 증가가 적다는 면에서 설폰요소제나 thiazolidinedione보다 먼저 고려하자는 주장이 가능하다. 한편, 국내에서는 현재 DPP-4 억제제와 metformin을 병용할 때만 보험인정을 받고 있지만, metformin 사용이 금기이거나 위장 증상 등의 이유로 metformin을 사용할 수 없는 환자의 경우에는 설폰요소제나, thiazolidinedione, DPP-4 억제제 단독요법으로 치료를 시작할 수도 있다. 이 때 단독 요법으로 목표 혈당에 도달하지 않으면 이들 약제의 2제 요법이 가능하게 된다. 먼저 vildagliptin에 pioglitazone을 병용한 경우에는 단독투여 군에 비해 혈당 조절이 더 잘 되면서 저혈당의 위험성은 미미하였다. 설폰요소제와 DPP-4 억제제 둘 다 인슐린 분비를 증가시키지만 인슐린 분비를 증가시키는 기전이 다르고 DPP-4 억제제는 글루카곤 분비도 억제하므로 이 둘을 병용 투여하는 연구도 진행된 바 있다. 설폰요소제에 DPP-4 억제제를 병용 투여한 연구결과들을 보면, 설폰요소제에 vildagliptin 50 mg를 사용하면 0.6%, sitagliptin 100 mg을 추가해서 0.3%의 당화혈색소 감소가 있었지만 다른 연구에서 설폰요소제에 metformin 혹은 pioglitazone을 병합했을 때의 당화혈색소 감소가 1.2~1.4% 나타나는 것에 비해 감소폭이 적었다. 따라서 설폰요소제를 단독으로 투여하여 혈당 조절 목표에 도달하지 못한 경우에는 metformin이나 thiazolidinedione의 추가 요법을 먼저 고려하고 이들 약제를 사용할 수 없는 일부 환자에서 설폰요소제에 DPP-4 억제제 병합 요법을 하는 것이 혈당 강하 효과 면에서는 합리적인 접근으로 생각된다. 결론적으로 metformin과 DPP-4 억제제의 병용이 metformin과 thiazolidinedione 병용보다 좋은 점은 부종, 체중 증가, 심부전 등의 부작용이 적어서 환자의 순응도가 높고, metformin과 설폰요소제의 병용보다 좋은 점은 저혈당과 체중 증가가 적다는 점이다. 한편 설폰요소제와 DPP-

4 억제제의 병용은 DPP-4 억제제 혹은 설펜요소제와 thiazolidinedione 혹은 metformin과의 병용보다 당화혈색소 감소 효과가 상대적으로 적다는 것이 단점이다.

(3) 3제 요법

설펜요소제와 metformin을 병합하는 환자에게 sitagliptin을 추가한 연구에서 당화혈색소가 0.9% 감소했다. 하지만 pioglitazone을 추가하거나 기저 인슐린을 추가한 다른 연구에서는 당화혈색소 감소가 1.5~1.7%까지 나타나서 설펜요소제와 metformin을 병합하는 환자에게는 DPP-4 억제제를 추가하는 것보다는 thiazolidinedione이나 인슐린을 추가하는 것이 당화혈색소 감소에 더 효과적인 가능성이 높다. Metformin에 thiazolidinedione을 병합하는 환자에게 추가적으로 DPP-4 억제제를 사용하는 것은 아직 임상 연구의 경험이 부족하지만 metformin과 DPP-4 억제제 병합요법의 효과와 thiazolidinedione과 DPP-4 억제제 병합요법의 연구 결과들로 미루어 저혈당과 체중증가 없이 설펜요소제를 3제로 추가하는 것과 비슷한 혈당 강하 효과를 얻을 것으로 기대되며 이에 대한 추가적인 임상 연구가 필요하다.

(4) 인슐린에 추가치방

인슐린을 투여하던 환자에게 DPP-4 억제제를 추가한 연구를 보면 저혈당 빈도를 감소시키면서 당화혈색소를 0.5%까지 감소시켰다. 또한 인슐린과 metformin을 사용하는 환자에게 DPP-4 억제제를 추가한 연구에서도 당화혈색소가 0.5% 감소하였다. 따라서 인슐린에 DPP-4 억제제 단독 병용 뿐만 아니라 인슐린에 metformin과 함께 복합병용은 추가적인 당화혈색소 감소 효과가 있다고 판단된다. 하지만 다른 연구에서 인슐린에 metformin 혹은 thiazolidinedione을 병합하는 것보다 당화혈색소 감소 효과가 적어서 인슐린으로 혈당조절이 안되고 있는 환자에게 DPP-4 억제제를 우선적으로 추가하는 것은 현재로서는 좋은 선택으로 생각되지 않는다.

1. GLP-1 유사제

GLP-1 유사제로 현재 시판되어 사용중인 exenatide는 Gila monster의 침샘에서 만들어지는 39개의 아미노산으로

GLP-1과 53%의 아미노산이 일치하고 GLP-1보다 GLP-1 수용체에 더 강하게 결합하지만 DPP-4에 의해 분해되지 않고 신장으로 배설되어 반감기가 3.3~4시간이며, 하루 2회 투여로 효과적인 혈당 조절이 가능하다. GLP-1 유사제는 DPP-4 억제제와 달리 혈당강하 효과 이외에 포만감을 늘리고, 위장관 배출을 지연시켜서 식욕 섭취가 감소하고 체중이 줄어든다. Exenatide는 대부분의 임상연구들이 5 ug부터 시작해서 10 ug씩 하루 2회 사용하는 방법을 이용하였다. 임상연구 결과들을 살펴보면 혈당강하작용은 0.8~1.1%로 기저인슐린에 비해 약간 낮거나 유사한 효과를 보이고, 30주에 1.6~2.8 kg, 3년에 5 kg의 체중이 감소하는 등 지속적인 체중 감소 효과가 있다. 이 외에도 혈압이 낮아지고 중성 지방과 LDL 콜레스테롤의 감소 및 HDL 콜레스테롤은 증가하는 등 심혈관 위험인자들의 개선 효과를 보였다. 하지만 오심, 구토, 설사 등의 위장 장애를 유발해서 대규모 임상 연구에서 탈락하는 비율이 2~5%에 이른다. 대부분의 위장장애 증상은 투여 초기에 심해서 가벼운 오심까지 포함하면 44%까지 보고되지만 4주가 지나면 그 빈도가 감소하고 약물 복용 중단에까지 이르는 경우도 5% 이내였다. 인슐린 glargine과 26주간 비교한 연구에서 식전 혈당 감소와 중도 탈락하는 비율 면에서는 glargine군이 더 좋았지만 식후 혈당 감소는 exenatide군에서 더 좋고 거기에 체중 감소의 효과가 있어서 glargine군에 비해 약 4 kg의 체중 차이가 있었다. 하루 1회 피하 주사제인 liraglutide나 1주일에 1회 투여하는 exenatide LAR은 임상연구에서 exenatide에 비해 상대적으로 낮은 오심의 빈도를 보이고 혈당 강하 효과는 더 좋으며 체중 감소 효과는 비슷한 결과를 보여서 많은 주목을 받고 있다. 단독 요법에서 exenatide 5~10 ug 하루 2회 용량에서 0.7~0.9%, liraglutide 1.2~1.8 mg 하루 1회 용량에서 0.9~1.1%, exenatide LAR 0.8~2.0 mg 1주 1회 용량에서 1.4~1.7% 당화혈색소 감소 효과를 보였다. metformin과의 병합요법에서는 exenatide 5~10 ug 하루 2회 용량에서 0.4~0.8%, liraglutide는 하루 1회 0.6~1.8 mg 용량에서 0.7~1.0% 정도로 당화혈색소가 감소하였다. 설펜요소제와의 병합 요법에서는 exenatide 5~10 ug 하루 2회 용량에서 0.5~0.9%, liraglutide는 하루

1회 0.6~1.8 mg 용량에서 0.6~1.1%, thiazolidinedione과의 병합요법에서도 exenatide 10 ug 하루 2회 용량에서 0.9%의 당화혈색소 감소 효과를 보였다. 2제 병용하는 환자에게 추가적으로 GLP-1 유사제를 투여한 연구를 살펴보면, metformin과 설폰요제 2제 요법에서는 exenatide 5~10 ug 하루 2회 용량에서 0.6~1.1%, liraglutide 1.8 mg에서 1.3%, metformin과 thiazolidinedione에 liraglutide 1.2~1.8 mg을 추가한 경우 1.5%의 당화혈색소 감소 효과를 보였다. Exenatide의 경우 주로 신장으로 배설되므로 심한 신기능 감소 환자에서는 사용하는 것이 금기이고 오심 등의 증상을 유발하기 때문에 심한 소화기 질환이 있는 경우에도 추천되지 않는다. Liraglutide의 경우에는 신장으로 배설되거나 간에서만 대사되는 것이 아니어서 신기능이나 간기능의 장애가 있는 경우에도 사용에 제한이 없을 것으로 여겨지지만 아직 임상경험이 부족한 실정이다. 다른 부작용으로 exenatide 사용 후에 급성 췌장염이 일부 보고된 바 있으나 제2형 당뇨병 환자에서 일반인에 비해 급성 췌장염 발생이 증가하는 것이 보고되어 있으므로 아직 exenatide와 급성췌장염의 정확한 관련성 여부는 불확실한 상황이다. GLP-1 유사제는 주사제이고 오심, 구토 등의 소화기 부작용이 많은 단점이 있지만 DPP-4 억제제에 비하여 혈당 강하 효과가 좀 더 뛰어나고, 3년간의 투여에도 지속적인 혈당 강하 효과와 체중 감소 효과 및 혈중 지질 개선, 혈압 강하 효과 등의 장점이 있어서 비만하고 심혈관 위험인자가 동반된 환자에게 우선적으로 고려해 볼 수 있다. 또한 다제 병합요법에도 불구하고 혈당 조절이 불량한 제2형 당뇨병환자에게 인슐린 대신 시도해 볼 수 있는 좋은 약으로 생각된다. 하지만 국내에서는 아직 보험으로 인정되지 않아서 상대적으로 많이 사용되지 않고 있다.

결론

혈당 조절을 위한 여러 가지의 약물들이 개발되었지만 제2형 당뇨병이 지속적으로 진행되는 특징을 보여서 한가지 약물로 조절되지 않는 경우가 많고, 대부분의 환자들이 여

러 약제를 병용하게 된다. 최근 GLP-1 유사제와 DPP-4 억제제가 개발되어 임상외사가 사용할 수 있는 선택폭이 좀 더 넓어졌으며, 이들 약제의 장단점을 잘 파악하여 환자 치료에 적용한다면 보다 좋은 효과를 얻으리라 기대된다. DPP-4 억제제는 경구약으로 현재까지 부작용 및 저혈당 위험이 적고 체중 증가가 없어서 metformin 이후의 2차 약제 중 한가지로 적절하다. GLP-1 유사제는 기저인슐린에 비하여 저혈당 빈도가 적고 식후 혈당 조절에 유리하며 체중 감소 효과와 혈압 및 지질을 개선하는 효과가 있어서 비만하거나 심혈관 위험인자가 있는 환자에서 metformin 이후의 2차약으로 혹은 기저 인슐린 추가 대신 사용을 고려해 볼 수 있으나 오심 등의 소화기 부작용과 국내에서는 보험인정이 되지 않아 고가인 것이 한계점이다. 또한 이들 두 약제 모두 사람의 췌장 β -세포에 대한 영향과 장기간의 사용에도 혈당 강하 작용의 지속성이 유지되고 안전성이 확보되면 metformin을 대신해서 1차 약제로도 사용이 가능하리라 기대되며 이에 대한 추가적인 연구가 앞으로 필요하다.

참고문헌

1. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
2. Gilbert MP, Pratley RE. Efficacy and safety of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2009; 6: 11-24.
3. Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. *Am J Med* 2009; 6: 37-50.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
5. Chia CW, Egan JM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3703-3716.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 제2형 당뇨병 환자에서 최근 새로이 소개되는 인크레틴 치료, 즉 DPP4 억제제와 GLP-1 유사체의 임상성적을 요약한 논문이다. 지난 30년간 모든 아시아 국가에서 당뇨병의 유병률은 전염병과도 같이 폭발적으로 증가되고 그 추세는 현재도 전혀 변함없이 이어지고 있다. 당뇨병 치료를 위해 기존의 5가지 계열의 당뇨병 약제들을 단독 혹은 복합하여 사용하고 있지만 여전히 치료 성적은 불만족스러운 수준이다. 이러한 시점에 현재의 약제들에 더하여 추가적인 치료 효과를 기대할 수 있는 전혀 다른 계열의 당뇨병 치료제가 소개된 것은 환자와 의사 모두에게 희소식임에 틀림없다. 다만 현재까지는 큰 부작용이 없이 안전한 약이라고 알려져 있지만, 처음 출시된 미국에서도 아직 사용 기간이 2년 정도 밖에 되지 않아 생각지 못했던 부작용이 발생할 위험이 있기에 약제의 사용에 있어 근거에 기반한 접근이 필요할 것이라 생각된다.

[정리: 편집위원회]