

# 저혈당·체중증가 걱정없는 당뇨약

그동안 개발된 당뇨병 치료제는 체내로 인슐린을 투여하거나 인슐린의 분비 및 민감성을 증가시키는 약물을 사용해왔다.

이러한 약물들을 사용하다보면 저혈당이나 체중증가 등의 부작용이 있었고 장기적으로 췌장에서 인슐린을 분비하는 베타세포의 기능을 점차적으로 떨어뜨려 나중에는 인슐린이 잘 분비되지 않게 되는 한계가 있었다.

인크레틴 제제는 기존의 약물과는 달리 부작용을 최소화하고 신체고유의 혈당기능을 개선시키는 약물이다.

인크레틴은 인슐린의 분비를 촉진시키는 호르몬으로, 혈당이 높고 낮음에 따라 췌장에 신호를 보내 혈당을 적절히 조절해 준다. 인크레틴 호르몬은 체내 포도당의 양이 많아지면 인슐린 분비를 늘리고 그렇지 않을 때는 작용을 하지 않는다. 즉 체내 혈당수치에 따라 인슐린 분비를 조절해주는 똑똑한 호르몬이다. 특히 식후 인슐린의 분비를 도와 식후혈당조절에 효과가 뛰어나다. 또한 베타세포의 신생 및 증식을 촉진하고 세포사멸을 억제하는 역할을 해서 인슐린 분비에 중심축이 되는 베타세포의 기능을 개선시킨다.

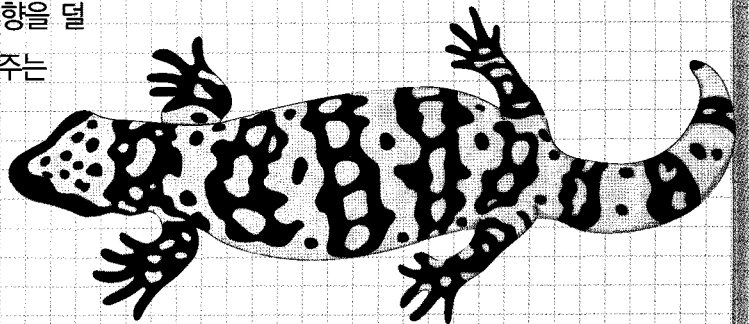
주요 인크레틴 호르몬은 GLP-1과 GIP가 있으며 치료효과를 갖는 것은 GLP-1이다. GLP-1 호르몬은 혈당이 상승하면 인슐린 분비가 증가되고, 정상이하로 떨어지면 인슐린 분비를 자극하지 않기 때문에 저혈당이 발생하지 않는다. 또한 혈당을 올리는 호르몬인 글루카곤을 억제시키고, 위 배출 억제 및 식욕을 억제하는 효과도 있어 체중감량을 기대할 수 있다.

## ▶ 인크레틴을 사용한 치료법

인크레틴 호르몬은 1980년대 발견됐지만 2000년도 들어와서야 인크레틴을 이용한 치료제가 개발됐다. 약물 개발의 어려움이 따른 이유는 인크레틴 호르몬의 활성을 방해하는 DPP-4라는 효소물질 때문이다. DPP-4는 우리 몸 전반 여러 곳에서 세포막이나 혈액에 녹아 있는 형태로 존재하며 인크레틴의 작용을 방해한다.

인크레틴을 바탕으로 개발된 약제는 DPP-4에 영향을 덜 받는 인크레틴 유사체와 DPP-4의 작용을 막아주는 DPP-4 억제제이다.

인크레틴 유사체는 GLP-1 호르몬의 구조를 변형시킨 것으로 그 중 도마뱀의 침샘에서 추출한 물질이 첫 유사체로 개발되었다.



최초의 약제는 DPP-4의 저항성이 있는 GLP-1작용제로 엑서나타이드이다. 현재 주사제 형태로 한국릴리에서 바이에타라는 이름으로 출시되었다. 하루 2회 투여가능하고 작용시간을 늘려 주 1회 주사하는 약제는 현재 연구 중에 있다.

연구결과에 따르면 엑서나타이드를 매일 5~10mg을 2회 투여하면 당화혈색소과 지속적으로 낮아지며 약 1.5~2.8kg의 체중이 감소되었다. 부작용은 거의 없지만 경한 정도의 구역질이 흔하게 나타났다. 바이에타는 아직까지 비보험으로 월 20만의 안팎의 치료비가 든다.

DPP-4를 억제하여 생리적인 인크레틴의 작용을 증가시키는 약물로는 빌다글립틴과 시타글립틴이 있다. 빌다글립틴은 노바티스의 가브스로 출시되었고, 시타글립틴은 한국 MSD의 자누비아라는 제품명으로 출시되었다. 이 약제는 DPP-4의 활성도를 억제하는 효과가 있으며, 매우 빨리 흡수되는 특징이 있다. 최고 작용시간이 1~2시간 이내에 일어나고 투여 후 30분이 지나면 DPP-4의 활성도가 80~100% 가까이 억제되며 효과는 16시간 이상 지속된다.

DPP-4억제제의 효과를 증명한 논문에 따르면 제 2형 당뇨병환자에게 4주간 투여한 결과 공복 및 식후혈당, 24시간 혈당치를 모두 개선시켰다.

빌다글립틴을 이용한 첫 임상연구에서는 1일 1회 100mg을 4주간 투여하여 공복혈당과 식후혈당을 감소시켰으며, 12주 동안 실험에서도 다양한 용량을 투여한 결과 당화혈색소를 의미있게 감소시켰다.

시타글립틴의 경우도 약제를 사용한 적이 없는 제 2형 당뇨병환자를 대상으로 한 연구결과에서 당화혈색소를 유의하게 감소시켰다.

DPP-4 억제제는 경구로 투여할 수 있고 별다른 부작용이 없지만 기존의 약제에 비해 혈당강하효과가 떨어진다.

#### ▶ 최근 출시된 세 번째 DPP-4 억제제 '삭사글립틴'

빌다글립틴과 시타글립틴의 뒤를 이어 최근에 삭사글립틴 약물이 국내 시판허가를 받았다. BMS와 아스트라제네카에서 '온글라이자'라는 제품명으로 나올 예정이다. 보험급여 절차를 받으면 빠르면 올해 안에 출시될 수 있을 전망이다.

온글라이자는 메트포르민 또는 설포닐우레아, 치아졸리딘디온 단독요법으로 충분하지 않은 경우 2차 치료제로 사용 가능하다.

같은 계열로 베링거인겔하임과 릴리의 '리나글립틴(제품명 : 온데로)'과 다케다제약의 '알로글립틴' 등이 미국에서 시판 허가를 기다리고 있다. 