대한내과학회지: 제 87 권 제 1 호 2014 http://dx.doi.org/10.3904/kjm.2014.87.1.9



# 글루카곤양 펩티드-1 유사체

가천대학교 길병원 내과

엄영실 · 김병준

# Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Agonist

Young Sil Eom and Byung-Joon Kim

*Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea*

The prevalence of diabetes is increasing worldwide. Glycemic control has been shown to prevent microvascular complications. Many oral hyperglycemic drugs and insulin are being used in the treatment of diabetes, but the effects of those treatments are suboptimal. The two incretin hormones GLP-1 and GIP are released from L- and K-cells, respectively, in response to nutrient intake. GLP-1 stimulates glucose-dependent insulin release. Recently, incretin hormone-based therapies, including GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors, have been used as new treatment options to control glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus. The purpose of this article is to review the efficacy and safety of GLP-1 agonists in the treatment of type 2 diabetes. (Korean J Med 2014;87:9-13)

**Keywords:** Glucagon-like peptide 1 analogue; Incretin; Type 2 diabetes

## 서 론

당뇨병은 인슐린 분비 이상이나 인슐린저항성에 따른 상대적 인슐린 결핍에 의해 혈중 포도당 조절 기능을 상실한 대사성 질환이다. 당뇨병 인구는 증가하는 추세에 있으며 전 세계적으로 20-79세의 당뇨병 환자가 2010년에 2억 8,500만 명(6.4%)에서 2030년에는 4억 3,900만 명(7.7%)로 증가될 것으로 예상되고 있다[1]. 우리나라의 경우에도 40년 전 1.5%였던 당뇨병 환자가 2011년 9.9%로 6배 이상 급격히 증가하는 양상을 보였다[2].

당뇨병의 치료 목표는 혈당 수치를 정상 수준으로 조절 및 유지하여 합병증을 예방하고 합병증을 조기 발견하여 이에 따라 적절히 치료하는 것으로 적절한 혈당 조절은 미세혈관 합병증을 예방하는 데 효과가 있다[3]. 당뇨병 치료를 위해서는 당뇨병의 병태생리에 맞는 다양한 약제가 요구되는데, 특히 혈당 및 체중 조절을 하면서 베타세포의 점진적인 소실을 막을 수 있는 약제가 필요하다. 최근에는 인크레틴 기반의 약제(글루카곤양 펩티드-1 유사체와 DPP-4 억제제)가 개발되어 사용되면서, 혈당 조절, 체중 조절 및 베타세포의 보존이라는 측면에서 좋은 효과를 보여 준다.

Correspondence to Byung-Joon Kim, M.D., Ph.D.
Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea
Tel: +82-32-460-8903, Fax: +82-32-469-4320, E-mail: kbjoon4u@gilhospital.com

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine
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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 본 론

### 인크레틴이란?

인크레틴은 음식 섭취 후 섭취된 음식물의 구성 영양분에 의해 위장관에서 분비되는 호르몬으로 췌장에서 혈당치에 의존적으로 인슐린 분비를 촉진하는 역할을 한다[4]. 인크레틴 효과(incretin effect)란 당분을 정맥 주사했을 때보다 경구로 투여했을 때 인슐린 분비 자극이 더 강하게 나타나는 효과를 말한다[5]. 이러한 인크레틴 효과를 나타내는 위장관 펩티드에는 글루카곤양 펩티드-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)과 포도당의존형 인슐린분비자극 펩타이드(glucose-dependent insulinotropic peptide, GIP)가 있다.

GLP-1은 췌장에 작용하여 인슐린 분비를 증가시키며 글루카곤 분비를 감소시켜 혈당강하 효과를 나타내며 위에서 음식물의 통과를 지연시키고 뇌에 작용하여 식욕을 억제하여 복합적으로 혈당조절에 관여하며 체중 감소에도 도움이 된다. 또한 췌도 베타세포의 기능을 호전시켜 인슐린 감수성에 좋은 영향을 준다(Fig. 1) [6].

제2형 당뇨병 환자의 경우 인크레틴 효과가 감소되거나 소실되어 있어[7], 인크레틴 투여는 인크레틴 부족으로 인한 초기 인슐린 분비 이상을 회복시켜 혈당의 호전을 기대할 수 있었다. 하지만 활성형 GLP-1은 반감기가 2분 정도로 매우 짧았기에 치료제로 사용하기에는 한계가 있었다. 이러한 한계를 극복하기 위해 GLP-1을 불활성시키는 가수분해 효소인 DPP-4 (dipeptidylpeptidase-4)를 억제하여 활성형 GLP-1의 농도를 유지시키려는 노력과 GLP-1과 비슷한 구조를 가지며 DPP-4에 의해 가수분해되지 않는 펩티드를 찾고자 하는 노력이 있었다. 현재 전자에 해당하는 약물로 DPP-4 억제제들(sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin, gemigliptin 등)이 개발되어 사용되고 있으며 후자의 경우 GLP-1 유사체들(exenatide, liraglutide, lixisenatide, dulaglutide 등)이 개발되어 사용되고 있다.

### 글루카곤양 펩티드-1 유사체(GLP-1 analogues)의 임상 효과

초기 GLP-1 유사체로 exenatide와 lixisenatide가 개발되어 사용되었다. 이러한 약제들은 식후 혈당에 주로 효과를 나타내며 혈당을 개선시키는 효과를 보였으나 하루 1-2회 피하주사를 해야 한다는 점에서 사용에 제한이 있었다. 이에 따라 약제의 작용시간을 늘리는 노력들이 크게 두 가지로 시도되었는데, 알부민이나 의료용 중합체에 결합시켜 피하주

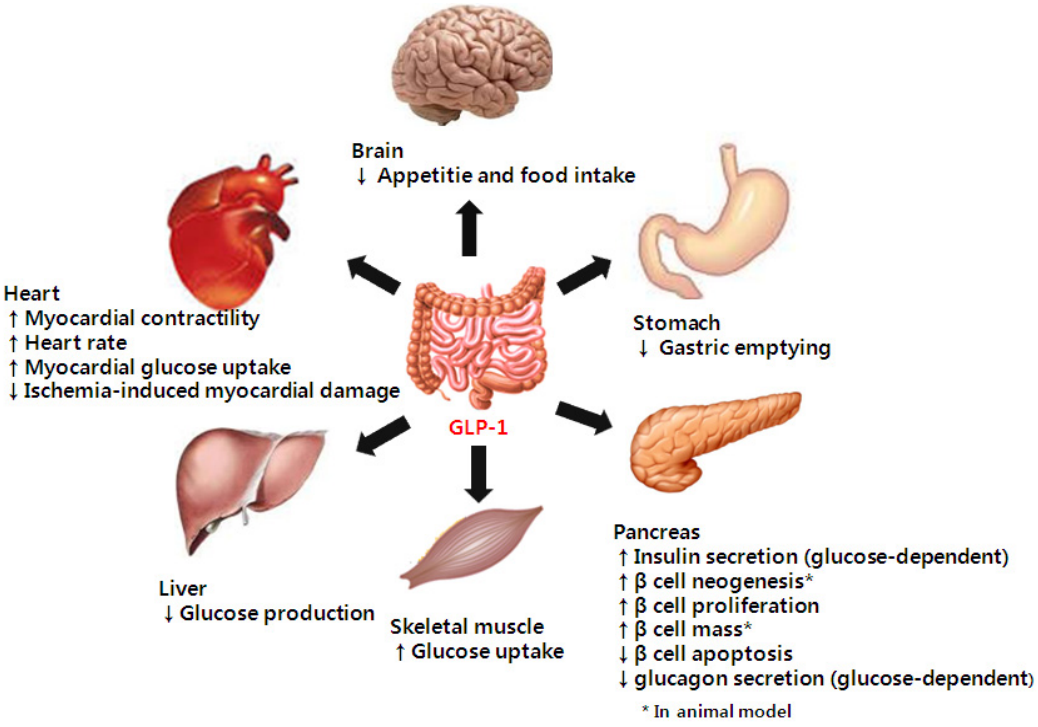


**Figure 1.** The multiple actions of glucagon-like peptide-1.

**Table 1. Comparison of short-acting GLP-1 agonists and Long-acting GLP-1 agonist**

| | Shoer-acting GLP-1 agonist | Long acting GLP-1 agonist |
|---|---|---|
| Compound | Exenatide | Liraglutide |
| | Lixisenatide | Exenatide LAR |
| | | Albiglutide |
| | | Dulaglutide |
| Half-life | 2-5 h | 12 h-several days |
| Effects | | |
| Fasting blood glucose level | Moderate reduction | Strong reduction |
| Postprandial blood glucose levels | Strong reduction | Moderate reduction |
| Fasting insulin secretion | Moderate stimulation | Strong stimulation |
| Postprandial insulin secretion | Moderate stimulation | Moderate stimulation |
| Glucagon secretion | Reduction | Reduction |
| Gastric emptying rate | Deceleration | No effect |
| Blood pressure | Reduction | Reduction |
| Heart rate | Small increase (0-2 bpm) | Moderate increase (2-5 bpm) |
| Body weight reduction | 1-5 kg | 2-5 kg |
| Induction of nausea | 20-50%, attenuates slowly (weeks to many months) | 20-40%, attenuates quickly (4-8 wk) |

사 후 흡수를 지연시키는 방법과 신장에서의 배설을 지연시키는 방법을 통해 liraglutide, exenatide LAR, albiglutide, dulaglutide와 같은 장기 작용 GLP-1 유사체가 개발되었다(Table 1).

*Exenatide (Byetta®, Amylin and Eli Lilly Pharmaceuticals)*

Exenatide는 제2형 당뇨병 치료를 위해 처음 개발된 GLP-1 수용체 유사제로 1992년 미국 독도마뱀(Gila monster, *Heloderma suspectum*)의 침에서 발견된 펩티드이다. 39개의 아미노산으로 구성되어 있으며, 인간의 GLP-1과 염기서열이 53% 유사성을 가진다[8]. 제2형 당뇨병 환자들 중 메트포르민, 설폰요소제 또는 티아졸리딘디온(thiazolidinediones, TZD)을 복용하고 있거나 메트포르민과 설폰요소제 병합요법 또는 메트포르민과 티아졸리딘디온 병합요법으로 치료함에도 적절한 혈당조절이 되지 않는 경우에 사용되며, 최근 FDA에서는 운동이나 식이요법으로 조절되지 않는 환자에서 첫 번째 단독요법으로 사용을 허가하였다. 보통 시작 용량은 5 μg을 1일 2회이며 한 달 뒤 10 μg을 1일 2회로 증량하여 유지한다. 제2형 당뇨병 환자에서 30주간 exenatide를 10 μg 투여하였을 때 0.8-0.9%의 당화혈색소 감소 및 1.6-2.8 kg의 체중감소 소견을 보였다[9]. 구역, 구토 및 식욕감소가 가장 흔한 부작용이며, 약제의 작용기전이기도 하나 치료 중단의 흔한 원인이되기도 한다.

*Lixisenatide (Lyxumia®, Sanofi/Zealand Pharmaceuticals)*

Lixisenatide는 exendin-4의 C 말단부를 변형하여 작용시간을 늘린, 엄격하게 말한다면 exendin-4 유사체다. 2-4시간의 짧은 반감기를 보이지만, GLP-1 수용체에 강한 결합력으로 하루 1번 사용이 가능하다. 1일 1회 20 μg을 사용할 때 가장 좋은 효능을 나타낸다. GetGoal 연구들을 살펴보면 0.7-0.9%의 당화혈색소 감소 효과 및 의미 있는 체중감소 효과를 보였으며, 구역 및 구토 증상은 약 20% 환자에서 나타났다[10,11].

*Liraglutide (Victoza®, Novo Nordisk Pharmaceuticals)*

Liraglutide는 2009년 EU에서, 2010년 FDA에서 제2형 당뇨병 환자에게 메트포르민, 설폰요소제, 티아졸리딘디온과 함께 사용하도록 허가된 GLP-1 유사체로, human GLP-1와 97%의 동질성을 가지며 반감기가 13시간으로 하루 1번 주사하기에 적합하다[12]. Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) 연구들을 살펴보면 liraglutide 1.8 mg을 다른 혈당강하제와 함께 사용한 군에서 1.0-1.5%의 당화혈색소 감소 및 최대 3.7 kg의 의미 있는 체중감소를 보였다. 1.2 mg 사용한 경우에도 1.8 mg 사용한 군과 비슷한 혈당강하 효과를 보였으나 체중감소는 2.8 kg으로 상대적으로 감소 효과가 적었다

(1.8 mg vs 1.2 mg, $p$ = 0.011). 베타세포의 기능에 있어서는 HOMA-B와 PI/I ratio 호전 양상을 보였다[13]. 최근 정상인에서도 저혈당의 위험성이 없이 체중감소 효과를 보여 체중 조절제로서의 가능성에 대하여도 연구 중이다.

*Exenatide LAR (Bydureon®, Eli Lilly Pharmaceuticals)*

Exenatide LAR는 exenatide의 마이크로입자(microspheres)를 D, L lactic-co-glycolic acid라는 중합체에 결합시켜 피하주사 후 서서히 흡수되도록 개발된 약제이다. 반감기는 4일이며 1주일에 한 번 2 mg을 투여한다. DURATION-1 (Diabetes therapy Utilization Researching changes in A1C, weight and other factors Through Intervention with exenatide Once Weekly-1) 연구를 살펴보면 제2형 당뇨병 환자이면서 적절한 운동이나 식이조절 또는 메트포르민, 설폰요소제, 티아졸리딘디온 단독 또는 병합요법으로도 당화혈색소가 7.0% 초과되는 295명의 환자를 대상으로 주 1회 2 mg의 exenatide LAR를 사용하는 군과 10 ug의 exenatide를 하루 2회 사용하는 군을 30주간 비교하였을 경우 주 1회 사용 군에서 당화혈색소가 더 많이 감소된 결과를 보였으며(-1.9% vs. -1.5%, $p$ = 0.0023), 3.7 kg 정도의 체중감소가 동반되었다[14,15].

*Albiglutide (Syncria®, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals)*

인간 GLP-1 이합체를 인간 알부민에 결합하여 DPP-4에 저항성을 갖도록 개발된 약제로 반감기는 6-8일이다. 용량에 비례한 혈당감소 효과가 있으며 두통이 가장 흔히 발생하고 변비, 복부팽만감, 구토 등이 발생할 수 있다[16,17].

*Dulaglutide (Eli Lilly Pharmaceuticals)*

GLP-1을 IgG4의 Fc fragment에 결합시켜 DPP-4 가수분해에 저항하도록 만들어진 장기 작용 GLP-1 유사체로 주 1회 용법으로 개발되었다. 1.52%의 당화혈색소 감소 효과 및 2-2.5 kg의 체중감소를 보인다. 구역, 설사, 복부팽만이 발생할 수 있다[18,19].

*GLP-1 유사체의 췌장 외 효과(Fig. 1)*

GLP-1 수용체는 췌장의 췌도 외에도 뇌, 폐, 위장, 시상하부, 심장 및 평활근 세포 그리고 신장에 분포되어 있다. 위장관계에 작용하여 위장 배출 기능 및 위산 분비 억제 효과가 있으며[6] 심혈관계 측면에서는 혈압 감소 및 심근 수축력 증가 등의 효과를 가진다[13]. 또한 GLP-1이 사람의 지방간을 개선시킨다는 보고가 있다[20,21].

*아시아인에서 제2형 당뇨병의 특징 및 GLP-1 유사체의 효과*

한국인 제2형 당뇨병 환자는 백인에 비해 인슐린저항성은 적고 인슐린분비능 장애가 더 큰 경향을 보인다. 당뇨병 환자에서 GLP-1 분비는 당뇨병이 없는 환자와 차이가 없으나 GLP-1의 당소비(GI hormone induced glucose disposal)에 있어서는 의미 있는 감소를 나타낸다. 인크레틴 유사체 치료의 혈당강하 효과는 백인과 다르지 않지만 당질의 소비가 많고 인슐린분비능 저하가 체중증가로 인한 인슐린저항성 증가보다 주된 병리형태를 지닌 아시아인에서 GLP-1 유사체가 좀 더 당뇨병 치료에 효과적으로 사용될 수 있다[22,23].

## 결 론

GLP-1은 포도당 존성으로 인슐린 분비를 촉진하고 글루카곤 분비를 감소시켜 체중감소 효과를 가진 인크레틴 호르몬으로 위장관 배출 속도 감소, 식욕 억제 등과 효과도 가진다. 이러한 GLP-1 유사체는 exenatide, lixisenatide과 같은 단기 작용 GLP-1 유사체 및 exenatide LAR, linaglutide, albiglutide, dulaglutide와 같은 장기 작용 GLP-1 유사체로 구분할 수 있다. 현재 국내에서 사용 가능한 GLP-1 유사체로는 exenatide와 liraglutide가 있으며 향후 exenatide LAR와 lixisenatide가 출시될 예정이다.

GLP-1 유사체는 혈당강하 효과뿐 아니라 체중감소에도 효과적이며 저혈당 발생이 거의 없다는 장점을 가진 약제로 피하주사를 해야 한다는 번거로움이 있지만 장기 작용 GLP-1 유사체의 개발로 이러한 문제는 개선되고 있다. 오심과 구토와 같은 위장관 부작용이 동반되나 지속적으로 사용하면서 호전되는 양상을 보임으로 초기 사용 시 위장관 부작용에 대해 설명해 주는 것이 치료에 도움이 될 수 있으며 췌장암과 췌장염 발생에 대해서는 아직 연관성이 명확히 밝혀진 바는 없지만 췌장염 병력이 있는 환자에서는 사용에 주의를 요한다.

**중심 단어:** 글루카곤양 펩티드-1 유사체; 인크레틴; 제2형 당뇨병

## REFERENCES


1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010;87:4-14.
2. Kim DJ. The epidemiology of diabetes in Korea. Diabetes Metab J 2011;35:303-308.
3. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-2572.
4. Wellendorph P, Johansen LD, Bräuner-Osborne H. Molecular pharmacology of promiscuous seven transmembrane receptors sensing organic nutrients. Mol Pharmacol 2009;76:453-465.
5. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. J Clin Endocrinol Metab 1964;24:1076-1082.
6. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. Lancet 2002;359:824-830.
7. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1986;29:46-52.
8. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from Heloderma suspectum venom: further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. J Biol Chem 1992;267:7402-7405.
9. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care 2005;28:1083-1091.
10. Barnett AH. Lixisenatide: evidence for its potential use in the treatment of type 2 diabetes. Core Evid 2011;6:67-79.
11. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A; EFC10887 GETGOAL-L Asia Study Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). Diabetes Obes Metab 2012;14:910-917.
12. Agersø H, Jensen LB, Elbrønd B, Rolan P, Zdravkovic M. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. Diabetologia 2002;45:195-202.
13. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). Diabetes Care 2009;32:1224-1230.
14. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. Diabetes Care 2010;33:1255-1261.
15. Madsbad S, Kielgast U, Asmar M, Deacon CF, Torekov SS, Holst JJ. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists: available efficacy and safety data and perspectives for the future. Diabetes Obes Metab 2011;13:394-407.
16. Bush MA, Matthews JE, De Boever EH, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in healthy subjects. Diabetes Obes Metab 2009;11:498-505.
17. St Onge EL, Miller SA. Albiglutide: a new GLP-1 analog for the treatment of type 2 diabetes. Expert Opin Biol Ther 2010;10:801-806.
18. Jimenez-Solem E, Rasmussen MH, Christensen M, Knop FK. Dulaglutide, a long-acting GLP-1 analog fused with an Fc antibody fragment for the potential treatment of type 2 diabetes. Curr Opin Mol Ther 2010;12:790-797.
19. Barrington P, Chien JY, Showalter HD, et al. A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2011;13:426-433.
20. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. Diabetes Obes Metab 2009;11:1163-1172.
21. Sathyanarayana P, Jogi M, Muthupillai R, Krishnamurthy R, Samson SL, Bajaj M. Effects of combined exenatide and pioglitazone therapy on hepatic fat content in type 2 diabetes. Obesity (Silver Spring) 2011;19:2310-2315.
22. Oh TJ, Kim MY, Shin JY, et al. The incretin effect in Korean subjects with normal glucose tolerance or type 2 diabetes. Clin Endocrinol (Oxf) 2014;80:221-227.
23. Gao Y, Yoon KH, Chuang LM, et al. Efficacy and safety of exenatide in patients of Asian descent with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin or metformin and a sulphonylurea. Diabetes Res Clin Pract 2009;83:69-76.