

혈당강하제 약리요약

DPP4 억제제(DPP4-I)와 GLP-1 Agonist

저자 신용문

대한약사회 학술위원

약학정보원 학술자문위원

개요

경구용 혈당강하제는 인슐린 분비결함과 인슐린 저항성(Insulin resistance)을 개선하는 다양한 약물들이 단독 또는 병용요법으로 사용되고 있으며, 2007년 이후 Incretin 증강작용을 하는 DPP4-I와 GLP-1 제제 신약이 사용되고 있다. DPP4 억제제는 경구용제제이며, Sitagliptin(JNUVIA), Vildagliptin(GALVUS), Saxagliptin(ONGLYZA), Linagliptin 등이 있고, GLP-1제제는 주사제이며, Exenatide(BYETTA), Exenatide LAR(BYDUREON), Liraglutide(VICTOZA)가 있다.

키워드

혈당강하제, Incretin, GLP-1, GIP, DPP4, DPP4 억제제, 당뇨병, Insulin

1. Incretin

(1) Incretin

Incretin¹은 1900년대 초부터 연구되었고, 1932년 'Incretin'이라 명명하였다. 이후 GIP가 분리되고, 1985년 GLP-1 (Glucagon-like peptide-1)이 발견된 후 incretin의 대사 과정이 밝혀져 신약 개발에 이르게 되었다.

Incretin은 장관에서 분비되고, 혈당의 상태에 따라 '포도당 의존적인 인슐린 분비촉진' 작용을 하는 호르몬으로 'INtestine seCRETion INsulin'의 합성어이며, 음식물 섭취 시 소장에서 분비되어 췌장의β-cell 활동을 조절하는 호르몬이다. Incretin은 포도당을 정맥주사했을 때보다 경구섭취 후에 더욱 강력한 인슐린 분비효과를 나타내는데 이것을 'Incretin 효과'라고 한다. 포도당이 존재하는 상황에서 incretin인 GLP-1이나 GIP가 작용해 인슐린 분비능을 촉진하여 incretin 효과가 나타나는 것으로 알려져 있다.

(2) GLP-1과 GIP

대표적인 Incretin인 GLP-1과 GIP는 식사 후 장에서 분비가 증가되고, 공복상태에서는 분비가 저하되어 당대사 조절에 관여하는 포도당 의존적인 인슐린 분비 촉진작용을 한다. GLP-1과 GIP의 특징은 <표1>과 같다.

1 Incretin : 음식섭취 후 위장관에서 분비되어 췌장의 β-cell에서 인슐린이 분비되도록 하는 일종의 신호로 전령에 비유할 수 있다.

〈표2〉 GLP-1과 GIP

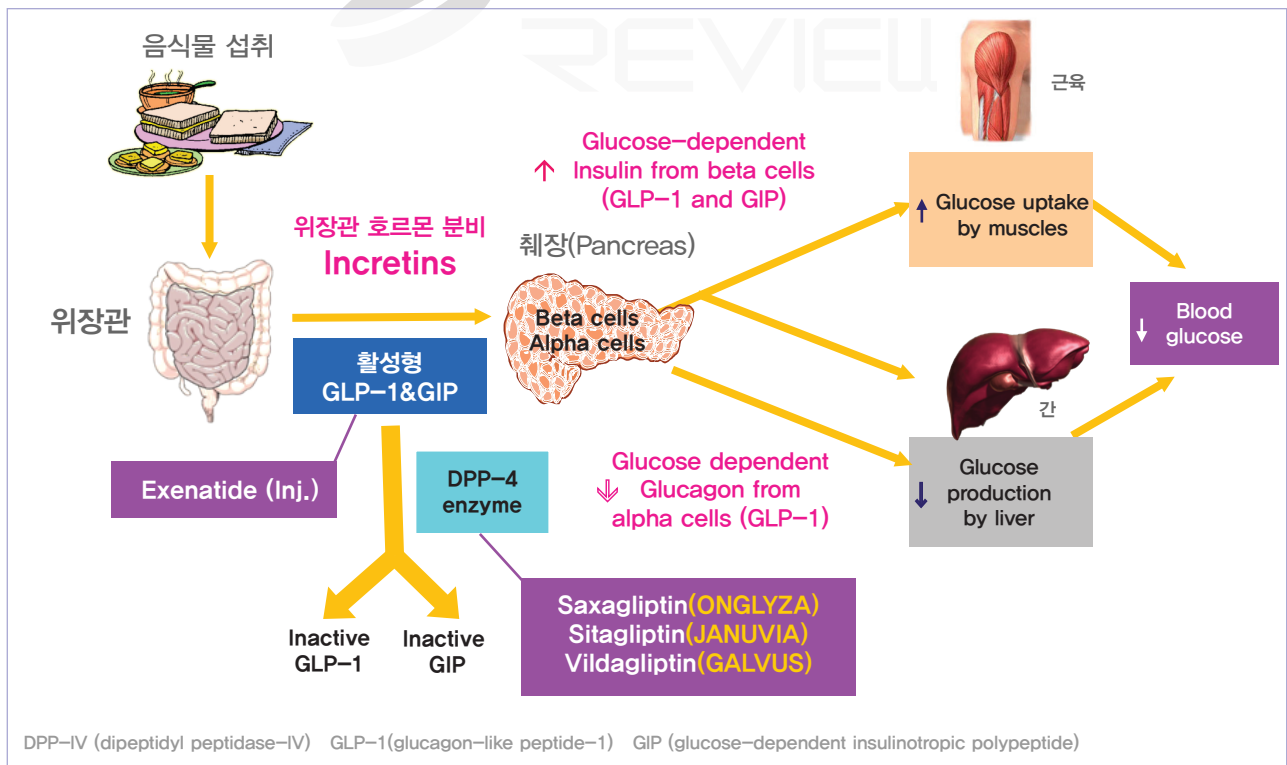
구분	분비	작용	분해효소	수용체 부위
GLP-1	· 장관 영양분 유입 · 소장상부 L-cell에서 분비	· β-cell의 인슐린 합성 및 분비촉진 · α-cell의 glucagon 억제하여 간의 당생성 저하 · 위배출 지연으로 포도당 흡수를 억제 · 포만감을 느껴 음식섭취 감소	· DPP-4 · 50% 분해<1분	· 췌장 · α-cell, · β-cell · 심장근육 · 뇌 · 위 · 지방조직 · 폐
GIP	· 지방분 소장 유입 · 소장상부 K-cell에서 분비		· DPP-4 · 50% 분해<7분	

(3) DPP-4(Dipeptidyl peptidase-4)

Incretin인 GLP-1과 GIP는 장관에서 분비된 후 DPP-4(Dipeptidyl peptidase-4) 효소에 의해 단시간에 분해되어 비활성체로 변한다. GIP는 7분, GLP-1은 1분 이내에 50% 이상이 분해되는 것으로 알려져 있다. DPP-4는 장점막하 혈관상피세포와 간정맥 상피세포에서 분비되어 incretin을 분해하며, 분비된 incretin의 20%만이 전신순환을 하는 것으로 알려져 있다.

DPP-4를 억제하여 GIP와 GLP-1의 활성을 증가시키면 인슐린 분비를 증가시켜 혈당조절이 가능하므로 이런 기전을 통해 DPP-4 억제제가 연구되었고, 새로운 혈당강하제가 개발되었다.

〈그림3〉 DPP-4 억제제와 GLP-1 Agonist 작용



2. DPP-4 억제제와 GLP-1 제제

(1) DPP-4 억제제

현재 시판 중인 DPP-4 억제제는 <표2>와 같다. 이외에도 현재 허가신청 중이거나 개발 중인 성분이 수 십 가지에 이르고 있다.

<표3> DPP-4 억제제

성분	상품명	Metformin 복합제	용법	특징
Sitagliptin	JANUVIA (자누비아)	JANUMET (자누메트)	1일 1회 100mg 1일 최대 100mg 식사와 관계없이	<ul style="list-style-type: none"> · 저혈당 부작용 적음 · 체중증가 적음 · Metformin 병용 시 효과 증대 · 장기간 사용 시 안전성 미확립
Vildagliptin	GALVUS (가브스)	GALVUSMET (가브스메트)	1일 1회 50mg 아침 (또는 50mg씩 bid) 식사와 관계없이	
Saxagliptin	ONGLYZA (온글라이자)	KOMBIGLYZE XR. (콤비글라이즈)	1일 1회 2.5~5mg 식사와 관계없이	
Gemigliptin	ZEMIGLO (제미글로)	※국산 신약, 2012년 시판예정		
Linagliptin	TRAZENTA	TRAZENTA DUO (트라젠타듀오)	1일 1회 5mg 식사와 관계없이	

(2) GLP-1 Agonist : 주사제

현재 시판 중인 GLP-1 제제는 <표3>과 같다. GLP-1제제는 주사용 혈당강하제로 반드시 피하주사로 해야 하며, 근육이나 정맥주사를 해서는 안된다.

<표4> GLP-1 Agonist

성분	상품명	용법	
Exetanide	BYETTA pen inj. (바이에타펜주)	<ul style="list-style-type: none"> · 1일 2회 피하주사 · 1회 5μg 	<ul style="list-style-type: none"> · 냉장(2~8°C)보관, 냉동금지 · 개봉 후에는 25°C 이하에 보관 · 개봉 후 30일 간 안정성(이후에는 폐기)
Liraglutide	VICTOZA	1일 1회 피하주사	※국내 시판 전

3. 복약지도 주의사항

(1) DPP-4I 복용법

- ① 1일 1회 복용
- ② 식사와 관계없이 복용

(2) 주사제 사용 및 보관법

- ① Exetanide(BYETTA)는 1일 2회 피하주사(정맥이나 근육주사 금지)
- ② 사용 전에는 냉장(2~8℃)보관하고, 개봉 후에는 25℃이하에 보관 (냉동 금지)
- ③ 개봉 후 30일까지 사용(30일 이후에는 남은 약은 폐기)

(3) 부작용 및 주의사항

- ① 저혈당 주의 및 대처방법 복약지도

약사 Points

1. 2007년 이후 발매된 혈당강하제 이해

- 1) 경구용 혈당강하제 DPP4-I 제제
 - Vildagliptin(GALVUS), Sitagliptin(JNUVIA), Saxagliptin(ONGLYZA)
- 2) 주사용 혈당강하제 GLP-1 제제
 - Exetnide(BYETTA), Exetanide LAR(BYDUREON), Liraglutide(VICTOZA)

2. Incretine 이해

- 1) 음식 섭취 후 장에서 분비되어 췌장의 β -cell에서 인슐린이 분비되도록 연락하는 신호를 담당하는 호르몬
- 2) 종류 : GIP, GLP-1
- 3) DPP-4는 Incretin을 분해하는 효소
- 4) Incretin based therapies
 - ① 제2형 당뇨병에서 Incretin과 관련된 혈당강하제를 통한 약물
 - ② 인슐린 주사 이외에 주사제인 혈당강하제 GLP-1 agonist가 개발됨

::참고문헌::

JAIME A. DAVIDSON : Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors

J. H. Martin et al : Incretin-based therapies – review of the physiology, pharmacology and emerging clinical experience, Internal Medicine Journal 2011; 41; 299-307

DPP-IV inhibitors: A review of sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, and saxagliptin. Formulary 2008; 43