

혈당강하제(5)

SGLT-2 inhibitor : Canagliflozin, Dapagliflozin

저자 **신용문**

대한약사회 학술자문위원
약학정보원 학술자문위원

개요

당뇨병 약물들은 당뇨병의 발병 원인인 췌장의 인슐린 분비 결함, 간의 포도당 생성 증가, 근육의 포도당 흡수 감소에 대응하는 기전을 약효로 하여 다양하게 개발되어 왔다. 그러나 이러한 약물들에 의한 치료의 한계로 인하여 새로운 기전의 혈당강하제의 필요성이 제기되었고 다양한 연구가 시행되었다.

최근 당뇨병 발병의 다양한 인자들이 밝혀지고 있으며 이에 대응하는 새로운 혈당강하제의 연구 개발이 이루어지고 있다. Canagliflozin은 기존의 약물들과 달리 신장에서 포도당 재흡수를 억제하는 작용기전을 통해 혈당을 조절하는 혈당강하제로 2013년 미국 FDA의 승인을 받았다. 한편, dapagliflozin은 국내허가를 취득하였다.

키워드

당뇨병 발병기전, SGLT-2 inhibitor

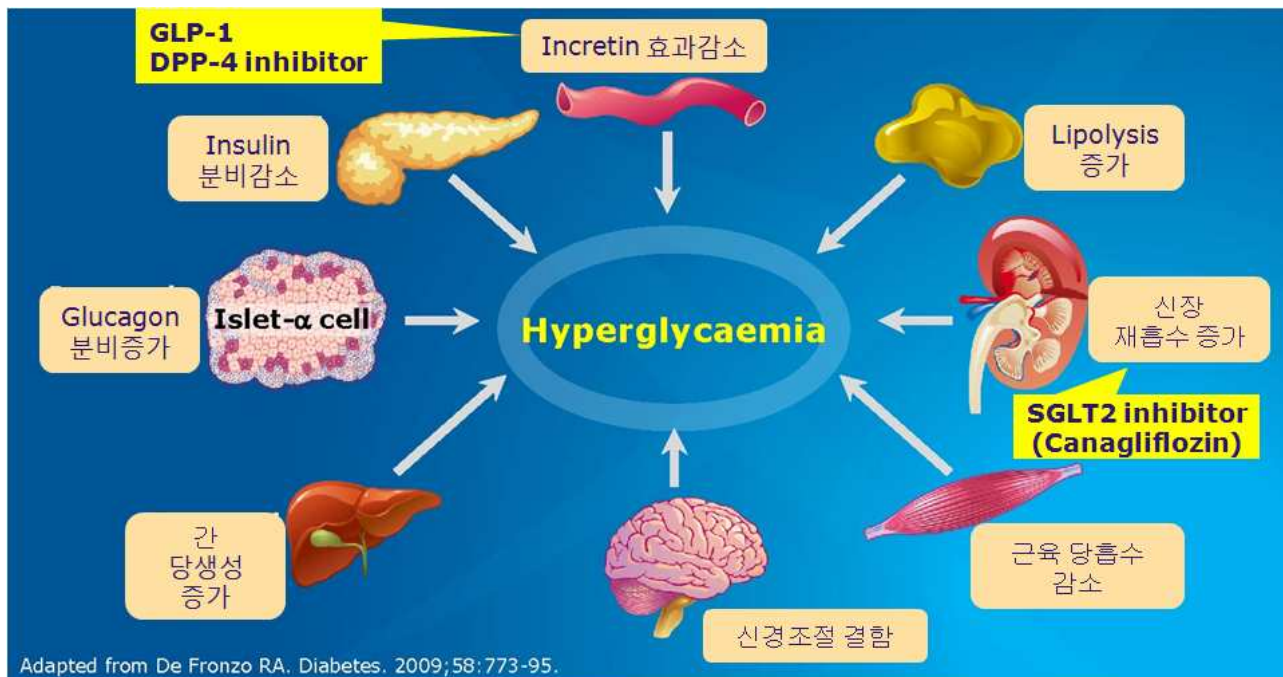
1. 당뇨병 발병기전

당뇨병 발병의 원인으로는 '췌장 β -세포 부전으로 인한 인슐린 분비 결함', '간의 포도당 생성 증가', '근육 및 말초조직의 포도당 흡수 감소'가 3대 기전으로 알려져 이를 토대로 다양한 약제들이 개발되어 사용되었다. 그러나 이 3가지 발병기전을 고려한 치료가 만족한 결과에 이르지 못하자 새로운 약물 개발의 필요성이 제기되었고 다양한 연구가 시행되었다. 연구 결과, 당뇨병 발병의 기전으로 위의 3가지 이외에 다양한 인자들이 영향을 주는 것으로 밝혀졌으며, 새로 확인된 인자들을 고려한 혈당강하제들이 개발되어 사용되고 있다.

당뇨병 발병의 다양한 기전과 새로운 혈당강하제의 작용점은 <Fig 1>과 같다. 3대 기전 이외에 'incretin 효과의 감소', 'glucagon 효과 증가', 'lipolysis 증가', '신장의 포도당 재흡수 증가', '신경전달물질 기능 이상' 등의 새로운 인자들이 확인되어 이를 'Ominous octet of DM'이라 칭하기도 한다. 당뇨병 발병의 새로운 요인 중 incretine 효과 감소와 관련하여 GLP-1¹⁾ 제제와 DPP-4²⁾ inhibitor가 개발되어 사용되고 있으며, 신장의 포도당 재흡수를 억제하는 혈당강하제 또한 개발되었다.

1) GLP-1 : glucagon-like peptide-1

2) DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4



Adapted from De Fronzo RA. Diabetes. 2009;58:773-95.

Fig 1. 당뇨병 발병기전과 새로운 혈당강하제

2. SGLT (sodium-glucose co-transporter)

신장은 체액의 양과 조성을 조절하여 체내 항상성 유지 기능을 하며, 그 중 포도당 항상성 유지 기능은 당뇨병 발병 기전의 하나로 여겨지고 있다. 신장은 하루에 약 180g의 포도당을 여과시킨 후 모두 재흡수하여 정상 상태에서는 소변으로 당이 배설되지 않는다.

포도당 흡수는 나트륨-포도당 공동 수송체(sodium-glucose co-transporter, SGLT)를 통해 이루어진다. SGLT는 <Table 1>에서 보는 바와 같이 SGLT-1과 SGLT-2로 나누어지는데, SGLT-1은 장과 신장에서 발현되지만 주로 장에서 발현되며, SGLT-2는 주로 신장에서 발현되고 포도당 재흡수의 대부분은 SGLT-2가 담당하고 있다.

Table 1. SGLT 종류 및 특징

| 구분 | SGLT-1 | SGLT-2 |
|---------------|-------------------------------------|-------------|
| 발현 | 장(intestine) >>> 신장 | 신장 |
| 기질(substrate) | 포도당, galactose | 포도당 |
| 포도당 친화도 | 높음 | 낮음 |
| 포도당 수송 | 낮음 | 높음 |
| 기능 | 장의 포도당과 galactose 흡수 신장의 포도당 재흡수 | 신장의 포도당 재흡수 |

신장에서 포도당의 재흡수는 <Fig 2>에서 보는 바와 같이 주로 SGLT-2에 의해 이루어진다. SGLT-2가 약 90%를 담당하고, 나머지 10%는 SGLT-1에 의해 이루어진다. 제2형 당뇨병 환자의 경우 정상인에 비해

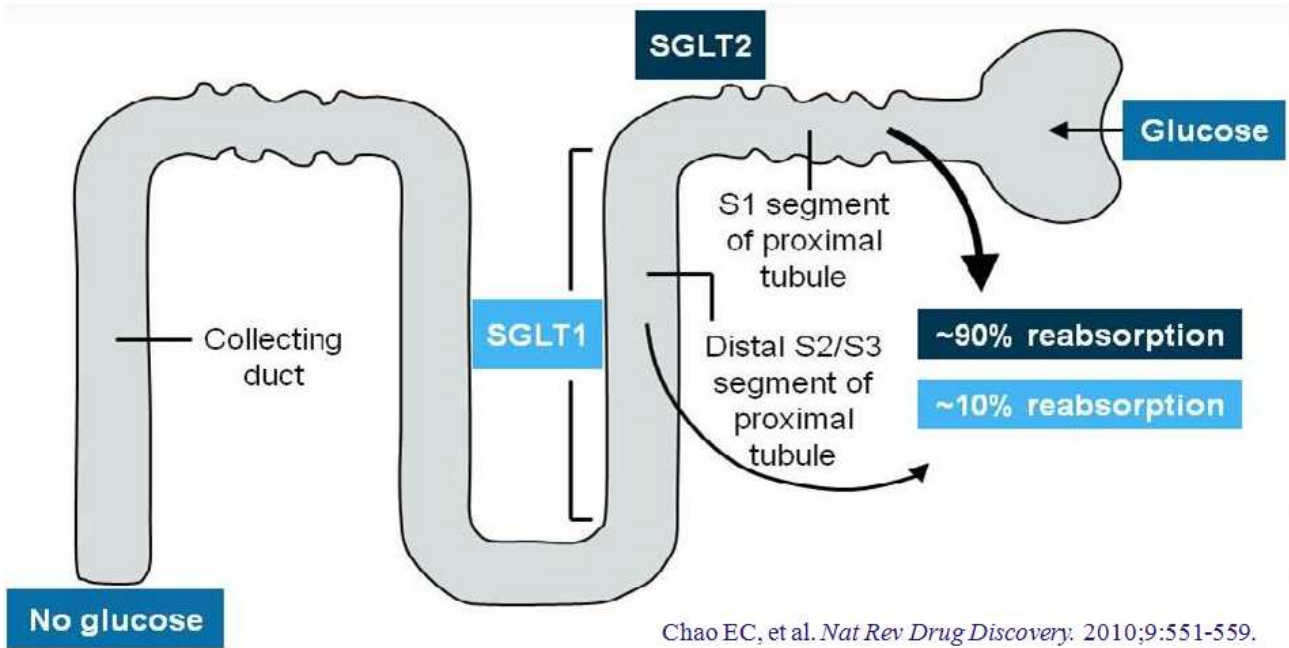


Fig 2. SGLT (sodium-glucose co-transporters) SGLT-2의 발현과 활성이 증가되어 있는 것으로 알려져 있다.

3. SGLT-2 inhibitor : Canagliflozin, Dapagliflozin

신장의 혈당 항상성 조절 기능과 당뇨병 발병의 연관성에 기초하여 신장의 포도당 재흡수를 담당하는 SGLT 억제를 통해 혈당조절을 정상화시키는 새로운 작용기전의 혈당강하제가 개발되었다.

(1) 작용기전 및 효과

- ① 근위세뇨관(proximal tubule)의 SGLT-2를 억제하여 신장의 포도당 재흡수를 억제한다.
- ② 200~300Kcal/day의 열량 감소를 통해 체중감소 효과를 나타낸다.
- ③ 최대 0.7~0.9% 당화혈색소(HbA1c) 강하 효과를 나타낸다.

(2) 특징

- ① 인슐린 비의존적 혈당 감소 작용을 가지며, β-세포의 기능 장애나 인슐린 감수성(insulin sensitivity) 등에 영향을 받지 않는다.
- ② 다른 혈당강하제와 병용 시 저혈당 위험이 낮고 체중감소 가능성 있다.
- ③ 인슐린과 병용 시 인슐린 치료에 의한 체중증가를 감소시키는 효과를 기대해 볼 수 있다.

약사 Point

1. 새로운 혈당강하제 종류 및 기전
 - 1) 당뇨병 발병 요인의 새로운 개념 - 'Ominous Octet'
 - 2) DPP4-I & GLP-1 제제
 - 3) SGLT-2 inhibitors - Canagliflozin (2013 FDA 승인)
2. 신장의 혈당조절 기전 이해
 - 1) Sodium-glucose co-transporter - SGLT-1, SGLT-2
 - 2) 제2형 당뇨병 환자의 신장 혈당조절 특징

■ 참고문헌 ■

- 1) List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 dia-betes. Diabetes Care 2009;32:650-657.
- 2) Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodium-glucose co-transport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2010;70:377-385.
- 3) Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:34-42.

