

제2형 당뇨병 약제치료 지침 2017 개정안: Glucagon-Like Peptide-1 수용체작용제

김현진

충남대학교 의과대학 내분비대사내과

Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Position Statement of the Korean Diabetes Association

Hyun Jin Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Abstract

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) were recommended as a monotherapy or combination therapy with oral hypoglycemic agents or basal insulin in the position statement of the Korean Diabetes Association 2017 for pharmacological therapy, which was a change from the previous guideline that recommended them only as a combination therapy. Many randomized clinical trials and systematic reviews report that GLP-1RAs have considerable glucose-lowering effect and lead to weight reduction and low risk of hypoglycemia when used as a monotherapy or combination therapy. The results of cardiovascular outcome trials of long-acting GLP-1RAs (liraglutide, semaglutide) have demonstrated cardiovascular benefits in subjects with type 2 diabetes mellitus and a high risk of cardiovascular disease. The GLP-1RAs may be a choice of therapy when weight control and avoidance of hypoglycemia are important, and patients with high risk of cardiovascular disease might also favor choosing GLP-1RA.

Keywords: Cardiovascular diseases, Diabetes mellitus, Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, Hypoglycemia, Obesity, Practice guideline

Corresponding author: Hyun Jin Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine, 266 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea, E-mail: kimhj43@cnuh.co.kr

Received: Jan. 28, 2018; Accepted: Feb. 2, 2018

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018 Korean Diabetes Association

서론

대한당뇨병학회 진료지침위원회는 광범위한 문헌검토를 통하여 ‘당뇨병 진료지침 2015’를 업데이트한 ‘제2형 당뇨병 약제치료지침 2017’을 발표하였다[1]. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 수용체작용제는 병합요법으로만 권고되었던 이전 진료지침과 다르게, 경구약제 또는 기저인슐린과의 병합요법과 함께 단독요법으로도 권고되었다[2]. 본 글에서는 GLP-1 수용체의 혈당강하 효과, 대사에 미치는 영향, 심혈관 결과에 대한 대규모 임상연구들을 요약하여 ‘제2형 당뇨병 약제치료지침 2017’의 근거를 제시하고자 한다.

본론

1. 혈당강하 및 대사 효과

GLP-1 수용체작용제는 혈당을 강하시키는 효과가 강력하여 공복 혈당을 50 mg/dL까지, 당화혈색소를 0.5~1.3% 정도 감소시킬 수 있다[3,4]. Short-acting GLP-1 수용체작용제는 위배출을 지연시켜 식후 혈당강하 효과가 크며,

long-acting GLP-1 수용체작용제는 공복 혈당 감소효과가 크다[3,5]. 혈당의존적으로 인슐린과 글루카곤의 분비를 조절하기 때문에 저혈당의 위험이 낮다는 장점이 있고, 식욕억제 효과가 있어서 평균 2~4 kg의 체중감소의 효과도 있다[6,7]. 또한 임상연구를 통해 GLP-1 수용체작용제 치료가 고밀도 콜레스테롤을 0.01~0.02 nmol/L 증가시키고, 중성지방을 0.15~0.70 nmol/L 감소시킨다고 보고되었다[3]. GLP-1 수용체작용제의 부작용은 오심, 구토 등의 위장관 증상이며, 급성 췌장염의 위험을 보고한 시판 후 보고서가 있었지만, 이후 대규모 임상시험에서는 GLP-1 수용체작용제 사용에 의한 급성 췌장염의 위험 증가는 확인되지 않았다[8-10]. Table 1은 GLP-1 수용체작용제의 혈당강하효과, 대사효과 등의 특징을 정리한 것이다[1].

2. 심혈관 결과

제2형 당뇨병 환자에서 심혈관질환은 가장 중요한 사망원인이며, 심혈관질환의 위험을 낮추는 것은 당뇨병 환자 치료의 중요한 목적 중 하나로 당뇨병 환자의 치료약제 선택 시 심혈관질환에 대한 영향은 고려해야 할 중요한 인자 중 하나이다. GLP-1 수용체작용제의 심혈관 안전성을 평가하

Table 1. GLP-1 receptor agonists for patients with type 2 diabetes mellitus

	Mechanism and common use	Weight gain	Hypoglycemia ^a	HbA1c reduction (%) ^a	Side effects	Caution
GLP-1 receptor agonist (exenatide, liraglutide, albiglutide, lixisenatide, dulaglutide)	↑ Glucose-dependent insulin secretion, ↓ postprandial glucagon secretion, ↓ postprandial hyperglycemia, delay gastric emptying, ↑ satiety Once or twice daily or once weekly SC injection	No	No	0.6~1.9	GI side effects (nausea, vomiting, diarrhea)	Acute pancreatitis, C-cell hyperplasia, MEN2/MTC family or past history, severe renal or severe bowel disease

Adapted from the article of Ko et al. Diabetes Metab J 2017;41:337-48 [1].

HbA1c, glycosylated hemoglobin; GLP-1, glucagon-like peptide-1; SC, subcutaneous; GI, gastrointestinal; MEN2, multiple endocrine neoplasia 2; MTC, medullary thyroid cancer.

^aMonotherapy.

는 여러 연구들이 시행되어 그 결과들이 발표되었는데 180 일 이내에 발생한 급성 관상동맥증후군 환자 6,068명을 대상으로 한 Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA) 연구에서 lixisenatide 투여군은 대조군에 비해 심혈관질환의 빈도를 감소시키지는 못했다[8]. 하지만 long-acting GLP-1 수용체작용제인 liraglutide와 semaglutide의 연구에서는 심혈관질환의 위험을 줄였다. Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) 연구는 심혈관 위험이 높은 제2형 당뇨병 환자 9,340명을 대상으로 표준치료에 liraglutide와 위약을 추가하여 심혈관 결과를 본 것인데, liraglutide는 위약에 비하여 3점 주요 해로운 심혈관계사건(3-point Major adverse cardiac events: 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)을 13% 줄였다(hazard ratio [HR], 0.87; 95% confidence interval [CI], 0.78~0.97) [9]. Semaglutide의 심혈관질환에 대한 평가를 위해 진행된 SUSTAIN-6 연구는 3,297명의 심혈관 질환 위험이 높은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 하였고 3점 주요 해로운 심혈관계사건의 유의한 감소를 보였다(HR, 0.74; 95% CI, 0.58~0.95) [10]. 같은 계열 GLP-1 수용체작용제의 연구임에도 불구하고 심혈관 결과에 차이를 보인 것은 약동학적 및 약력학적 특성의 차이에 의한 것으로 생각된다. 또한 연구대상, 기간 등의 연구 디자인의 차이도 결과에 영향을 미쳤을 것이다. 그러나, 이러한 심혈관 안전성을 평가하기 위한 연구들은 심혈관 위험도가 높은 환자를 대상으로 비교적 짧은 기간 동안 이뤄지므로, 당뇨병 진료를 받는 다수의 환자를 대변할 수 없다는 일반화에 대한 문제가 연구의 제한점이다.

3. 미세혈관합병증에의 영향

GLP-1 수용체작용제의 미세혈관합병증에 대한 효과를 일차적 종말 결과로 디자인된 임상연구 결과는 아직까지 없다. LEADER와 SUSTAIN-6 연구에서 이차종말 결과로 신증과 망막증의 결과를 보았는데 liraglutide와 semaglutide

는 신증의 위험을 감소시켰으나, semaglutide 투여군에서 당뇨병 망막증의 빈도가 증가하였다[9,10]. 하지만 망막증에 대한 영향을 보기 위한 연구가 아니었고 미세혈관 합병증을 평가하기에는 비교적 짧은 연구기간이었음을 고려할 때 아직은 semaglutide의 망막증에 대한 영향을 결론 내릴 수는 없으며 추가적인 임상연구가 이뤄져야 할 것이다. 또한 GLP-1 수용체작용제의 미세혈관 합병증에 대한 영향을 평가할 수 있도록 디자인된 임상연구가 필요하다.

4. 권고안

1) GLP-1 수용체작용제는 단독요법, 또는 경구약제 및 기저인슐린과 병용될 수 있다

① 단독요법으로서의 GLP-1 수용체작용제

여러 다른 진료지침에서와 마찬가지로 '제2형 당뇨병 약제치료지침 2017'에서도 메트포르민을 경구약제 단독요법 시 첫 치료제로 권고하고 있다[1]. 하지만 메트포르민을 사용할 수 없는 경우에는 GLP-1 수용체작용제를 포함한 어떤 계열의 약제도 사용가능하며, 동반질환, 목표혈당 등의 환자 상태 및 약제의 혈당강하 효과, 부작용 등을 고려하여 선택되어야 한다. 많은 연구들을 통하여 GLP-1 수용체작용제의 단독요법이 효과적으로 혈당을 감소시킬 뿐 아니라 체중 감소 효과가 있고 저혈당의 위험이 적다는 것이 확인되었다[11,12]. 제2형 당뇨병의 치료에 있어서 체중관리와 저혈당 위험을 최소화시키는 것은 중요한 요소 중 하나이므로, 체중감소, 저혈당 예방이 중요한 환자에서 우선적으로 GLP-1 수용체작용제를 선택할 수 있겠다. 또한 앞에서 소개한 심혈관 결과들을 고려할 때 심혈관질환의 위험이 높은 환자에서도 우선적으로 고려할 수 있는 약제이다.

② 기저인슐린과 병합요법으로서의 GLP-1 수용체작용제

기저인슐린으로 공복 혈당은 조절되나 목표 당화혈색소에 도달하지 못할 때 GLP-1 수용체작용제를 기저인슐린에 추가할 수 있다. 많은 임상연구에서 GLP-1 수용체작용

제와 기저인슐린 병합요법이 식전인슐린과 기저인슐린 병합요법과 비교할 때, 당화혈색소 감소 효과는 같거나 우월하면서 저혈당 발생이 적고 체중 조절이 잘 되는 결과를 보였다[13-17]. 4B (the Basal Insulin Glargine plus Exenatide twice daily versus Basal Insulin Glargine plus Bolus Insulin Lispro) 연구는 기저인슐린(glargine)으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 초속효성인슐린(lispro) 하루 3회 추가 투여군과 exenatide 하루 2회 추가 투여군으로 무작위 배정하여 관찰하였다. Exenatide 투여군은 당화혈색소 감소효과가 비열등하였고 저혈당 발생률이 적고 체중감소 효과가 있었으며 오심, 구토, 설사 등의 위장관 부작용 발생이 많았다[14]. 이런 결과는 한국인 대상 소그룹 분석에서도 관찰되었다[15]. BEGIN:VICTOZA-ADD ON 연구에서는 기저인슐린 (degludec)으로 혈당 조절이 불충분한 환자에서 liraglutide 추가 투여 시에 초속효성인슐린 추가 투여 시보다 당화혈색소 감소가 더 컸으며, 저혈당 빈도가 적었고 체중감소가 관찰되었으며 위장관 부작용 발생비율은 높았다[16]. 주 1회 투여 GLP-1 수용체작용제인 dulaglutide의 연구에서도 기저인슐린과 병용하였을 때 혈당강하 효과가 우수하고 내약성도 좋았다[17].

③ 경구약제와 병합요법으로서의 GLP-1 수용체작용제

경구혈당강하제로 목표혈당치에 도달하지 못한 환자에서 GLP-1 수용체작용제를 추가 투여할 수 있다. Liraglutide는 메트포르민 혹은 설펜요소제에 추가 투여한 경우나, 설펜요소제와 메트포르민 병합요법 혹은 티아졸리디네디온과 메트포르민 병합요법에 추가 투여했을 때 효과적으로 혈당을 감소시켰다[18,19]. Dulaglutide도 메트포르민, 설펜요소제, pioglitazone과의 병합 요법 연구들에서 효과적인 혈당강하와 체중감소 효과를 보였다[20,21]. 최근 발표된 메타분석에서는 경구혈당강하제에 추가 투여되는 GLP-1 수용체작용제와 인슐린 치료의 효과를 head-to-head로 비교하였는데 GLP-1 수용체작용제가 혈당강하, 저혈당 위험, 체중감소, 혈압조절, 지질조절 등 모든 면에서 우수함이 증

명되었다[22].

결론

앞에서 살펴본 여러 임상증거들을 통해 GLP-1 수용체작용제가 혈당강하와 체중감소 효과가 있고 저혈당의 위험이 적은 혈당강하제임이 확인되었으며, 단독요법 또는 경구약제 및 기저인슐린과 병합요법으로 제2형 당뇨병 환자의 치료에 권고된다. 특히 체중 조절이 중요하고 저혈당이나 심혈관질환의 위험이 높은 환자에서 우선적으로 고려될 수 있다. 향후 심혈관질환의 위험이 낮은 환자에서 GLP-1 수용체작용제의 심혈관질환에 대한 영향을 평가하는 연구와 한국인에서의 효과와 안전성을 평가하는 연구가 수행되어야 하겠다.

REFERENCES

1. Ko SH, Hur KY, Rhee SY, Kim NH, Moon MK, Park SO, Lee BW, Kim HJ, Choi KM, Kim JH; Committee of Clinical Practice Guideline of Korean Diabetes Association. Antihyperglycemic agent therapy for adult patients with type 2 diabetes mellitus 2017: a position statement of the Korean Diabetes Association. *Diabetes Metab J* 2017;41:337-48.
2. Kim HJ, Park SO, Ko SH, Rhee SY, Hur KY, Kim NH, Moon MK, Lee BW, Kim JH, Choi KM; Committee of Clinical Practice Guidelines of the Korean Diabetes Association. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a position statement of the Korean Diabetes Association. *Diabetes Metab J* 2017;41:423-9.
3. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation*

- 2017;136:849-70.
4. Thrasher J. Pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus: available therapies. *Am J Med* 2017;130(6S):S4-17.
 5. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:317-32.
 6. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:672658.
 7. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, Sonbol MB, Altayar O, Undavalli C, Wang Z, Elraiyah T, Brito JP, Mauck KF, Lababidi MH, Prokop LJ, Asi N, Wei J, Fidahusseini S, Montori VM, Murad MH. Clinical review: drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:363-70.
 8. Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
 9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
 10. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
 11. Garber A, Henry RR, Ratner R, Hale P, Chang CT, Bode B; LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, provides sustained improvements in glycaemic control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:348-56.
 12. Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 2014;37:2168-76.
 13. Cimmaruta D, Maiorino MI, Scavone C, Sportiello L, Rossi F, Giugliano D, Esposito K, Capuano A. Efficacy and safety of insulin-GLP-1 receptor agonists combination in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(Suppl 2):77-83.
 14. Diamant M, Nauck MA, Shaginin R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, de Vries D, Hoogwerf BJ, MacConell L, Wolffenbuttel BH; 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2763-73.
 15. Yoon KH, Hardy E, Han J. Exenatide versus insulin lispro added to basal insulin in a subgroup of Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2017;41:69-74.
 16. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Ocampo Francisco AM, Rana A, Zinman B; BEGIN: VICTOZA ADD-ON (NN1250-3948) study group. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON).

- Diabetes Obes Metab 2014;16:636-44.
17. Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, Davies MJ, Ivanyi T, Jiang H, Woodward DB, Milicevic Z. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1024-31.
 18. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2046-55.
 19. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L; LEAD-4 Study Investigators. 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;32:1224-30.
 20. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, Kuhstoss D, Lakshmanan M. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014;37:2159-67.
 21. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivaneck Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care* 2014;37:2149-58.
 22. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:216-27.