제2형 당뇨병(Type Ⅱ Diabetes Mellitus) (1)

저자 **최병철**
약학정보원 학술자문위원

요약

인슐린은 췌장의 베타세포에서 분비되어 탄수화물과 지방 대사를 조절하는 호르몬으로서 표적세포(간, 근육 및 지방세포 등)를 자극하여 혈류로 부터 포도당을 유입하고 또한 저장하는 역할을 한다. 당뇨병은 혈중 포도당이 세포내로의 이동 저하, 여러 조직에서의 포도당 대사 저하 및 간에서의 포도당 신생 증가 등으로 인해 혈중 포도당의 과다 생성되어 나타나는 결과이다. 정상인에서는 혈장 포도당 농도가 120mg/dl 이상 상승하는 경우가 드물지만 인슐린 결핍 당뇨병에서는 이보다 훨씬 높은 혈중 포도당 농도를 유지한다.

현재 사용되고 있는 혈당강하제는 크게 경구제과 주사제로 나눈다. 경구제에는 인슐린 분비를 촉진시키는 작용을 하는 sulfonylureas 및 metiglitinides, 간에서의 포도당 생성을 억제시키고 말초 인슐린 감수성을 개선시키는 metformin, 장관내에서 탄수화물의 흡수를 억제하는 α-glucosidase 억제제, 인슐린 감수성을 주로 개선시키는 thiazolidinediones, 인크레틴 호르몬을 이용한 DPP-4 억제제, 신장에서 포도당 재흡수를 억제하는 SGLT-2 억제제 등이 있다. 또한 주사제에는 인슐린과 인크레틴 호르몬와 유사한 GLP-1 수용체 작용제가 있다.

SGLT-2 억제제는 당뇨병에서 신장의 역할이 주목 받으면서 신장에서 포도당 재흡수에 관여하는 새로운 기전으로 개발되었다. 최근 SGLT-2 억제제들은 단일제 뿐만 아니라 다른 기전의 혈당강하제와 조합을 이루면서 새로운 치료 옵션으로 부상하고 있다. SGLT-2 억제제는 다양한 기전을 통해 발병하는 제2형 당뇨병 환자들에게 기존 약제와 차별화된 기전을 가진 약제를 추가적으로 사용할 기회를 가짐으로써 제2형 당뇨병 환자의 개별화된 치료에 한 걸음 더 다가갈 수 있을 것으로 기대된다.

특히 인슐린에 비의존적으로 작용하므로 당뇨병 환자의 베타세포 기능에 관계없이 작용할 수 있고 저혈당 발생의 위험성이 적다는 장점을 가지고 있다. SGLT-2 억제제들 간에는 동일한 작용기전을 가지고 있으나 약동학적 프로파일, 혈당 강하효과, 부작용 및 안전성 등에서는 약간의 차이를 보인다. 그러므로

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

어떤 특정한 약제가 다른 약제보다 우월하다는 임상 결과를 보이지는 않는다.

GLP-1 수용체 작용체는 내인성 GLP-1의 효과와 유사하게 설계되어 포도당 의존성 인슐린 분비를 자극하고, 췌장에서의 글루카곤 분비를 억제하며 위 배출 속도를 줄이고 식욕을 감소시키는 작용을 한다. 특히 국내 당뇨병 환자들은 다른 나라보다 주사 치료에 대한 거부감이 높아 주사 횟수, 투여 방법 등 편의성이 개선된 치료옵션에 대한 요구가 높은 편이다. 따라서 주 1회 투여하는 장시간 지속형 약제는 제2형 당뇨병 치료제로 성인 당뇨병 환자의 혈당조절 개선을 위해 식이요법 및 운동요법 보조제로 투여될 것으로 예상한다.

이러한 두 약제들은 다양한 기전을 통해 발병하는 제2형 당뇨병 환자들에게 기존 약제들과 차별화하여 환자의 개별화된 치료에 도움이 될 것이라 판단된다. 특히 인슐린에 비의존적으로 작용하므로 당뇨병 환자의 베타세포 기능에 관계없이 작용할 수 있고 저혈당 발생의 위험성이 적다는 장점을 가지고 있다.

인체의 에너지 이용

에너지는 탄수화물, 지방, 단백질의 형태로 음식에 함유되어 있다. 음식의 이러한 기본 구성요소는 세포 내에서 분해되고 저장된다. 인체는 휴식을 취할 때 필요로 하는 에너지는 이들 탄수화물 또는 지방으로부터 얻어진다. 반면 단백질은 이들보다 적은 양의 에너지를 제공하므로 에너지원 보다는 신체 구성요소로서의 역할이 더 크다. 따라서 탄수화물은 강도 높은 근육 활동에 제일 먼저 이용되고, 지방은 장시간 강도 낮은 운동에 이용되며, 단백질은 심각한 에너지 결핍 또는 기아상태일 때 이용된다.

음식의 영양소는 주로 탄소, 수소, 산소로 구성되어 있으며 단백질에는 질소도 포함되어 있다. 이 영양소들내 분자적 결합력은 비교적 약하며 결합이 떨어질 때 에너지가 방출된다. 즉 영양소 내에 내재되어 있던 에너지는 세포내에서 고에너지 화합물의 형태인 ATP로 저장되어 있다.

모든 에너지는 결국에는 열(heat)로 전환되므로 생물적 반응에서 방출되는 에너지의 양은 열의 양으로 환산할 수 있다. 생물적 시스템에서의 에너지는 calori로 측정한다. 1cal는 1g의 물을 14.5℃에서 15.5℃로 1℃ 상승시키는데 요구되는 열에너지의 양과 동일하다. 인체의 경우에는 kcal로 나타내며 1kcal는 1000cal와 같다. 같은 무게의 탄수화물 1g과 지방 1g을 비교하면 지방이 내는 ATP 에너지 양은 9kcal로 탄수화물 4kcal보다 더 많다. 하지만 지방으로부터의 에너지 방출속도가 탄수화물보다 더 느리기 때문에 강도 높은 근육활동의 에너지 요구량을 충족시키는데 탄수화물보다 불리하다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

1. 탄수화물(Carbohydrate)

탄수화물은 인체 내에서 단당인 포도당(glucose)으로 최종적으로 전환되어 혈액을 통하여 신체의 모든 조직으로 운반된다. 휴식상태에서는 인체 내로 흡수된 탄수화물은 근육과 간으로 운반되어 당원(glycogen)으로 전환된 후 저장된다. 간에 저장된 당원은 에너지가 필요한 상황이 되면 포도당으로 다시 전환되어 혈액을 통해 필요한 조직으로 운반된다. 간과 근육의 당원 저장량은 한정되어 있어서 에너지 필요량이 많아지면 저장된 당원이 이용되어 고갈되게 된다. 따라서 이용된 당원의 저장량을 보충하기 위해서는 탄수화물을 섭취해야 한다.

당원합성(Glycogenesis)은 포도당을 당원의 형태로 근육과 간세포의 세포질에 저장하는 과정이다. 이러한 과정에 필요한 포도당은 음식으로 섭취한 포도당과 포도당 신생에 의해 합성된 포도당을 사용된다. 당원분해(Glycogenolysis)는 근육이나 간에서 주로 일어나는 반응으로 에너지가 필요한 상황에서 근육, 간에 저장된 당원(glycogen)을 glucose-6 phosphate로 전환하는 반응이다.

해당과정(Glycolysis)은 포도당이 에너지를 생성하기 위한 10가지의 단계의 반응을 거쳐 피루브산(pyruvate)으로 전환시키는 과정이다. 해당과정은 세포질에서 일어나는 반응으로 혐기(anaerobic) 또는 호기(aerobic) 상황 모두에서 에너지를 생성할 수 있는 과정이다. 포도당 신생(Gluconeogenesis)은 해당과정과는 반대되는 대사이다. 즉 pyurvate, lactate, alanine, glycerol과 같은 기질을 가지고 다시 포도당을 새로 합성하는 과정이다. 해당과정은 이화작용이고 포도당 신생은 동화작용이다. 또한 해당과정은 세포질에서 일어나고 포도당 신생은 주로 간, 신장에서 일어난다. 또한 운동시, 식후, 금식시 등의 상태에서 활발히 일어난다.

2. 지방(Fat, lipid)

지방은 장시간 지속되거나 강도가 낮은 운동을 할 때 상당한 양의 에너지를 제공한다. 지방은 중성지방(triglyceride, TG)으로 존재하는데 TG가 에너지원으로 이용하려면 glycerol과 유리지방산(free fatty acid, FFA)으로 분해되어야 하고 분해된 유리지방산은 ATP를 생성하는 데 이용된다 지방의 형태로 저장된 잠재적인 에너지는 탄수화물의 저장량보다 훨씬 크다.

지방합성(Lipogenesis)은 단백질을 지방산으로 전환되는 과정이다 인슐린은 지방합성을 증가시키고, 간과 지방조직에서 지방의 가수분해를 억제하여 지방 축적을 일으킨다. 이런 현상은 인슐린이 이들 조직 세포내 cAMP를 감소시켜 일어나는 현상이다. 지방산은 해당작용을 일으키는 여러 반응을 억제하고 포도당 신생을 증가시키기 때문에 혈중 유리 지방산 저하는 탄수화물 대사에도 영향을 미치게 된다. 반면 지방분해(Lipolysis)는 지방이 분해하는 과정이다. 즉 TG가 lipoprotein lipase로 인해 1개의 glycerol과 3개의 지방산

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

(free fatty acid, FFA)으로 분해가 되는 과정이다.

3. 단백질(Protein)

단백질도 탄수화물 또는 지방과 마찬가지로 에너지원으로 사용될 수 있지만 단백질이 에너지원으로 이용되는 과정은 이들 보다 복잡하며 일단 단백질은 먼저 포도당으로 전환되어야 한다. 단백질의 가장 기본적 구성단위인 아미노산만이 에너지로 사용될 수 있고 장시간 동안의 신체 활동에 요구되는 경우 전체 에너지의 5~10%까지 공급할 수 있다. 단백질 1g의 경우 탄수화물과 마찬가지로 4kcal의 에너지를 생성한다.

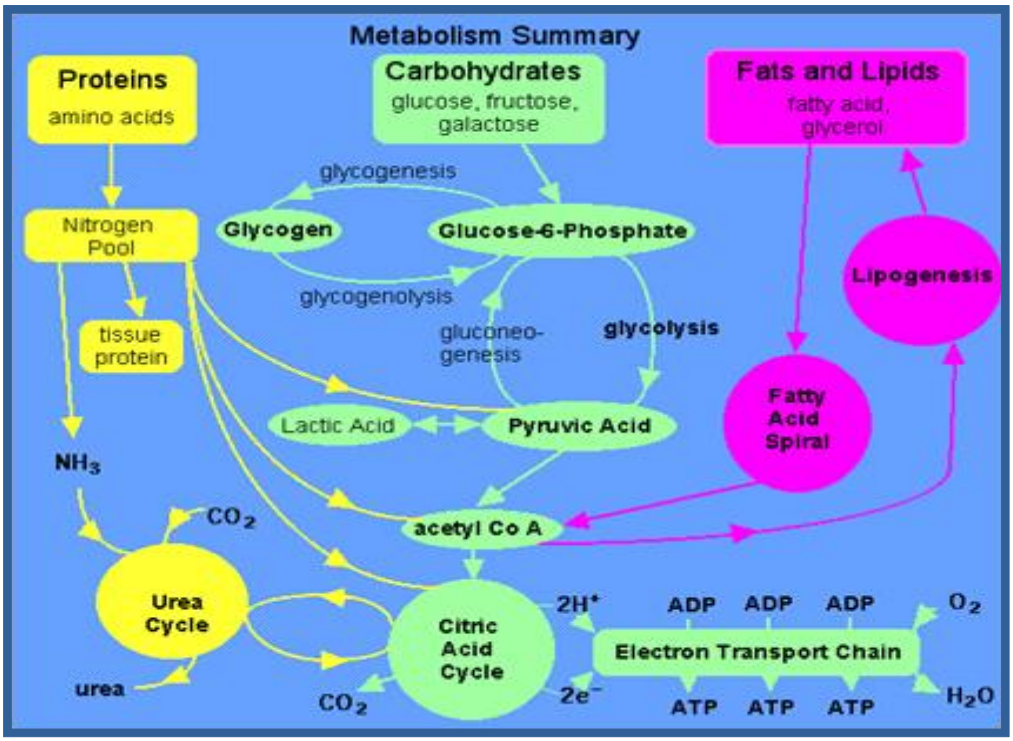

그림 1. Metabolic Summary(출처: www.chemistry.elmhurst.edu)

췌장(Pancreas)과 인슐린(Insulin)

▣ 췌장

▪ 랑게르한스 소도(Langerhans islet)

췌장은 소화효소를 분비하는 외분비기관과 내분비기관인 랑게르한스 소도로 이루어져 있다. 랑게르한스 소도에는 여러 호르몬을 분비하는 세포군들로 이루어져 있는데 인슐린을 분비하는 베타세포이외 글루카곤을

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

분비하는 알파세포, 소마토스타틴을 분비하는 델타세포가 있다. 또한 췌장폴리펩타이드(pancreatic polypeptide, PP)를 합성하는 PP 세포도 있다.

소도내에 있는 알파, 베타 및 델타세포들은 하나의 결합세포처럼 반응하며 이들 호르몬들은 상호간의 세포기능에 영향을 준다. 또한 자율신경세포들이 소도에 분지하여 아드레날린성 자극, 콜린성 자극 등은 소도세포기능을 조절하고 있다.

■ **베타세포(β cell)**

베타세포는 세포막 전기 활성도와 Ca^{2+} 유입 등 세포내 변화에 따라 인슐린을 분비하며 이는 말초조직의 대사에 관여하는 여러 혈액내 물질과 호르몬, 신경전달물질 등 외부인자의 영향을 받는다. 이와 같이 베타세포는 매우 복잡한 세포내 과정과 외부인자들의 영향을 받아 체내 영양상태와 대사과정에 필요한 인슐린을 합성하고 분비하는 중요한 기능을 한다.

인슐린 분비는 기저 분비와 자극 분비로 나눌 수 있으며 기저 분비는 인슐린 분비를 자극하는 외부적 요인 없이 생리적으로 공복에도 지속적으로 분비되는 경우이고 자극 분비는 인슐린 분비를 자극하는 내부적과 외부적 요인이 있는 경우이다.

보통 성인의 췌장 속에 저장되어 있는 인슐린의 양은 보통 250~300unit이고 하루에 분비되는 양은 40~50unit 정도이고, 인슐린에 의한 혈당치는 80~100mg/dL로 유지되고 대략 5~10 μU/mL 정도이다. 포도당은 인슐린 분비에 가장 중요한 요인으로 작용하며 혈중농도 300~500mg/dl일 때 가장 왕성하다. 인슐린의 분비에는 포도당 외에도 여러 요인들이 관여한다.

■ **알파세포(α cell)**

알파세포는 글루카곤을 분비하는데 이는 포도당 수요에 맞춰 혈중 포도당의 균형을 유지하며 기저상태에서 포도당 생성의 75%가 글루카곤에 의해 이루어진다. 즉 단기간 금식시 포도당의 생성은 주로 당원분해에 의한 것이고, 장기간 금식시는 글리코겐 저장량이 감소되어 포도당 신생에 의한다.

글루카곤은 혈당조절이 안되는 당뇨병 환자에서 인슐린에 비해 상대적으로 과다 분비되어 포도당 신생 및 케톤체 생성을 증가시키며, 인슐린이 부족하지 않은 당뇨병 환자에서도 글루카곤 농도는 상대적으로 증가되어 있다. 아울러 현성 당뇨병(overt diabetes)에서 내인성 인슐린 분비는 글루카곤의 분비와 글루카곤에 의한 간의 포도당 신생을 억제하기에는 부족하다. 따라서 당뇨병은 인슐린의 절대적 또는 상대적 결핍과 동시에 글루카곤의 상대적 증가에 의한 대사장애라 할 수 있다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

▣ 인슐린

▪ 인슐린의 생합성(biosynthesis)

처음 생합성되는 전구 인슐린은 preproinsulin으로 N-terminal 부위에 위치한 소수성 아미노산 23개로 구성된 leader peptide에 의해 소포체(endoplasmic reticulum)으로 유도되어 disulfide bond가 형성되면서 3차 구조의 proinsulin이 된다.

Proinsulin은 A와 B 사슬 사이를 연결하는 펩타이드(connecting peptide) 구조를 가지고 있으며 Golgi body로 운반되어 단백분해(proteolysis) 과정에 의해 절단되어 insulin을 합성한다. 단백분해 과정에서 trypsin-like protease와 carboxypeptidase-B like protease이 작용하는데 췌장 소도에서 합성되는 다른 호르몬들도 이와 유사한 단백 분해과정을 거친다.

▪ 인슐린의 분비(secretion)

합성된 인슐린은 세포질내 과립에 저장되고, 저장된 인슐린은 포도당이 유입되면서 여러 과정을 거쳐 분비된다. 포도당은 당수송체인 GLUT 2를 통해 유입된 후 glucokinase(HK)에 의해 glucose-6-phosphate(G6PD)가 되고 최종산물 pyruvate(Pyr)로 된다. Pyruvate는 미토콘드리아에서 TCA 과정에서 ATP를 생성한다. 이때 ATP/ADP ratio에서 ATP가 증가하는 상황은 혈중 포도당을 비롯한 에너지원이 유입된다는 의미이다.

생성된 ATP는 세포막에 존재하는 ATP 민감성 K^+ 통로(ATP-sensitive K^+ channel, KATP)를 폐쇄시키면 세포내 K^+을 세포밖으로 유출을 차단되고 그 전위차에 의해 막전위의 탈분극(depolarization)을 유도한다. 탈분극이 유도됨에 따라 L-형 전압 의존성 Ca^{2+} 통로(L-type voltage dependent calcium channel, VDCC)가 개방되고 세포밖 Ca^{2+}이 급격히 세포내로 유입된다. 이러한 Ca^{2+}의 유입은 세포내 ATP 농도와 관련된다. 즉 포도당 수치가 높아 세포내로 유입된 포도당이 증가하고 포도당 대사가 활발히 일어나면 ATP의 합성 또한 증가한다.

세포 내부로 유입된 Ca^{2+}은 단순히 인슐린의 분비에만 작용하지 않는다. 세포내 Ca^{2+} 농도의 증가는 세포막에 존재하는 칼슘펌프(Ca^{2+} ATPase)를 활성화시켜 세포 내의 Ca^{2+}이 외부로 빠져나가게 하는 음성 되먹임작용(negative feed back action)을 일으킨다. 하지만 그 전에 세포내 Ca^{2+} 농도의 증가는 세포가 자체적으로 소포체 내부에 저장하고 있는 Ca^{2+}이 세포질로 유출되도록 만든다. 이 과정은 근세포에서 일어나는 그 과정과 다소 유사하다.

결과적으로 Ca^{2+} 농도가 증가하면 인슐린이 저장되어 있는 분비성 과립(secretory granule)을 세포밖으로 분비시킨다(exocytosis). 만약 분비가 너무 많이 증가하면 세포자멸사(apoptosis)를 통해 조절된다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

인슐린의 분비는 포도당에 의해서만 이루어지지 않는다. 즉 ATP/ADP ratio를 증가시키는 다른 상황에서도 인슐린 분비를 증가시키게 되며, 지방산 또는 아미노산들도 α-Ketoglutarate로 들어가서 ATP를 생성하여 인슐린 분비를 자극한다.

부교감 신경 자극에 의한 acetylcholine이나 CCK(cholecystokinin) 등은 세포막에 있는 G-단백연결수용체(G-protein-coupled receptor, GPCR)의 Gq 수용체와 결합한 후 세포 내 Ca^{2+} 농도를 증가시켜 인슐린 분비를 증가시킨다. Incretin(GLP-1, GIP), VIP(vasoactive intestinal peptide), PYY(peptide-YY) 등은 G-단백연결수용체의 Gs 수용체와 결합하여 cAMP를 증가시켜서 인슐린 분비를 증가시킨다.

반면 adrenaline과 somatostatin 등은 은 인슐린 분비를 억제한다. 이중 adrenaline은 α2 수용체를 통해 K^+ channel을 닫히지 않게 하여 과분극(hyperpolariztion)이 되기 때문이다. 또한 thiazide 이뇨제는 혈중 K^+을 낮추고 세포 안과 밖의 K^+ 농도 차를 줄여서 세포막의 탈분극이 일어나지 않아 인슐린 분비가 감소되는 것으로 추측하고 있다.

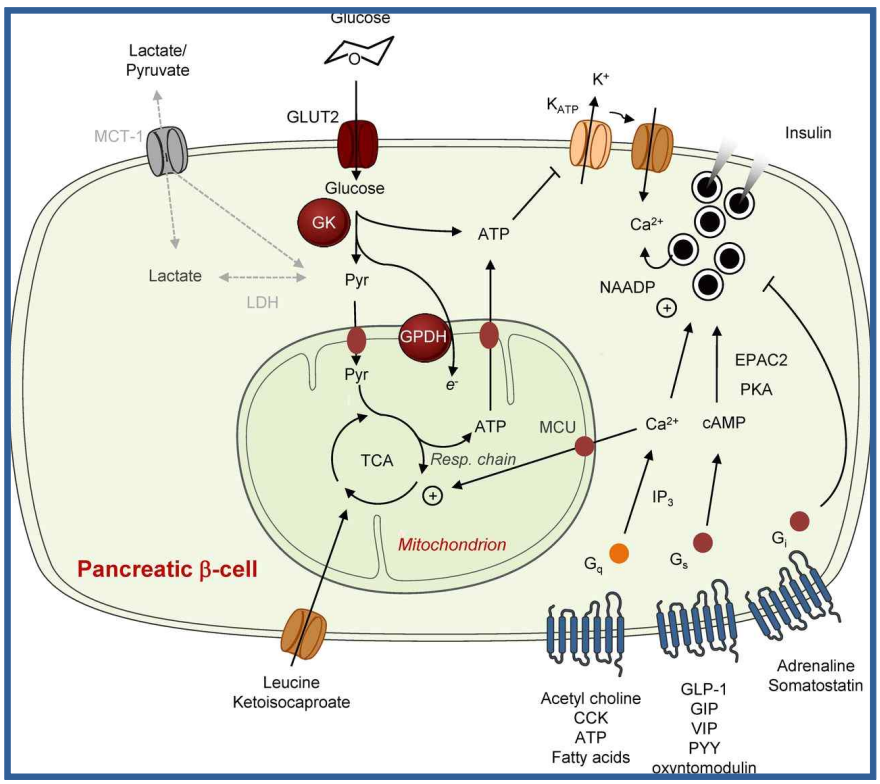

그림 2. Insulin Secretion(출처: www.biochemj.org)

■ **인슐린의 신호전달계(signaling system)**

인슐린은 췌장의 베타세포에서 분비되어 탄수화물과 지방 대사를 조절하는 호르몬으로서 표적세포(간, 근육

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

및 지방세포 등)를 자극하여 혈류로 부터 포도당을 유입하고 또한 저장하는 역할을 한다. 이러한 인슐린 표적 세포에는 세포당 200,000~300,000개의 풍부한 인슐린 수용체가 존재하는 반면 적혈구나 뇌세포에는 단지 40여개의 인슐린 수용체가 존재한다.

인슐린은 이들 표적세포의 세포막에 존재하는 인슐린 수용체의 알파 아단위와 결합하면 베타 아단위에 내재되어 있는 타이로신카이네이즈(tyrosine kinase)를 활성화시킨다. 활성화된 인슐린 수용체 타이로신카이네이즈(receptor tyrosine kinase)는 각종 단백을 인산화 시키고 이어 신호전달경로(signaling pathway)를 통해 다양한 생리 작용을 발휘한다. 이러한 신호전달경로에는 대사성 신호를 전달하는 PI3K(IP-3 kinase) 경로와 증식성 신호를 전달하는 MAPK(MAP kinase) 경로가 있다.

대사성 신호는 인슐린 수용체의 활성에 의해 인슐린수용체기질(insulin receptor substance, IRS) 특히 IRS-1을 인산화하고 PI3K 경로를 활성화시킨다. 활성화된 IP3K는 다시 세린 트레오닌인산화효소인 Akt를 활성화시킨다. 활성화된 Akt는 세포 내 신호전달에 관여하는 다양한 단백을 활성화하여 근육과 간세포에서 당원 합성, 지방세포에서 지질 합성, 근육세포에서 단백질 합성 등을 촉진하고 포도당 당신생 및 간내 중성 지방 합성 억제, 세포주기(cell cycle) 및 세포자멸사(apoptosis)를 억제한다. 또한 PI3K에 의해 활성화된 Akt와 aPKCs는 근육에서 당수송체인 GLUT-4(glucose transporter-4)를 세포질내 저장소에서 세포막으로 이동시켜 포도당을 유입한다.

증식성 신호는 인슐린 수용체의 활성에 의해 Shc를 인산화하고 Ras-MAPK 경로를 활성화시켜 영양소 흡수, 에너지 생성, 세포의 성장 및 생존 등에 관여한다.

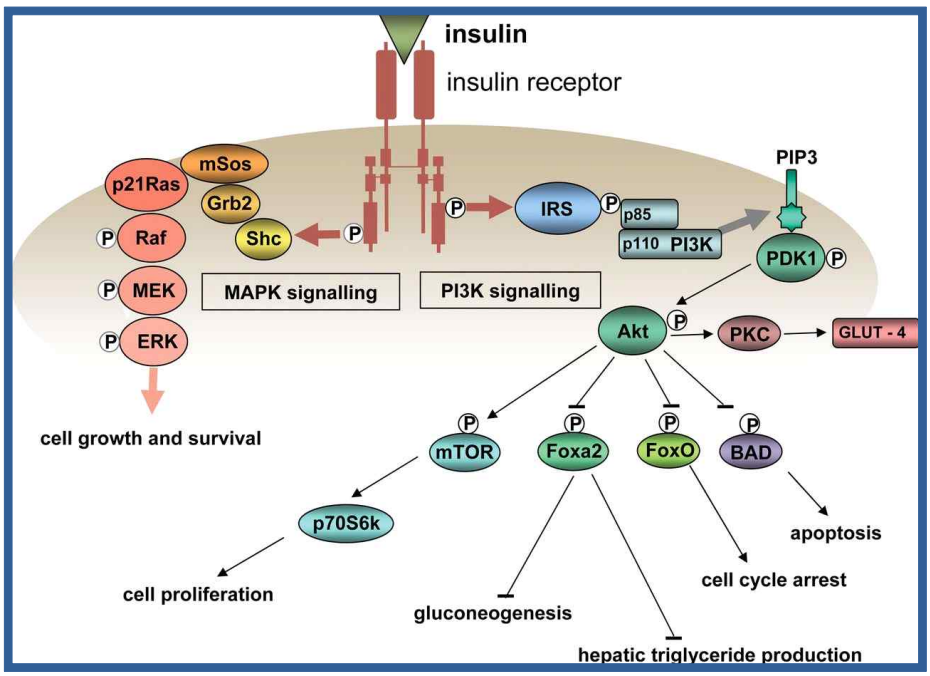

그림 3. Signal Transduction In Insulin Action(출처: www.clinsci.org)

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

▪ 인슐린의 생리 작용

인슐린의 생리적 작용은 다양하며 크게 에너지 대사성 효과와 비대사성 효과로 나눌 수 있다. 대사성 효과에는 동화작용(합성대사, anabolism)과 이화작용(분해대사, catabolism)으로 구분할 수 있는데, 간세포에서 동화작용(당원합성 및 저장, 해당작용, 단백합성, 지방 및 VLDL 합성)을 촉진하고 이화작용(당원분해, 포도당 신생, 케톤체 생성)을 억제하며, 지방세포에서 동화작용(지방합성, 지방산 흡수, 지방산 합성과 에스테르화)을 촉진하고 이화작용(지방분해)를 억제하며, 골격근세포에서 동화작용(아미노산 흡수, 단백 및 당원 합성)을 촉진하고 이화작용(단백분해, 아미노산 방출)을 억제한다.

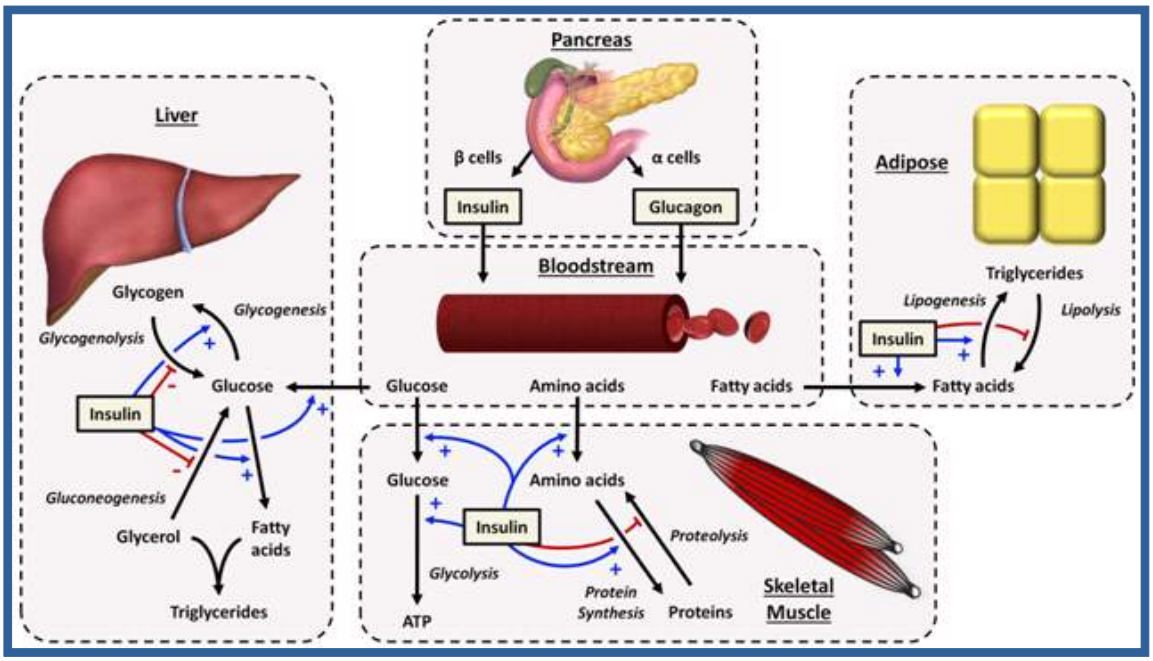

그림 4. Physiologic Action of Insulin(출처: www.youtube.com)

이러한 인슐린 작용은 작용시간에 따라 즉시 나타나는 작용과 서서히 나타나는 작용으로도 구분할 수 있다. 즉시 나타나는 작용에는 간이나 근육에서의 포도당 유입 증가, 포도당 대사에 관여하는 효소들의 활성화 등이 있으며 서서히 나타나는 작용에는 당원합성과 지방합성 효소의 발현 등이 있다.

비대사성 효과는 아직 명확하지는 않지만 세포 증식에 대한 작용으로 세포 성장 및 유사분열생식(mitogenesis) 과정에 관여하여 세포의 증식 및 비후를 촉진하며 유전자 수준에서 다양한 유전자의 발현을 직접 조절하는 것으로 알려져 있다. 또한 저농도로 장기간 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factor, IGF) 수용체에 작용하여 세포의 성장을 촉진하기도 한다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

1. 포도당 이동

근육과 지방세포에서 포도당 농도는 세포 내가 세포 밖보다 훨씬 낮다. 따라서 포도당은 세포막을 통과하는 속도에 비례하여 포도당 인산화와 대사가 일어나며 이는 포도당의 C1-C3와 동일한 원자 배치를 가지고 있는 D-glucose, D-galactose, D-xylose 및 L-arabinose에서도 운반체-매개 촉진확산(carrier-mediated facilitated diffusion)에 의해 세포 내로 이동된다. 이러한 포도당의 세포막 이동 증가는 Km 효과(결합 친화력 증가) 보다 Vmax 효과(수송체 수의 증가)에 의한 현상이다.

간세포에서는 근육과 지방세포에서와 달리 인슐린에 의해 증가된 glucokinase가 세포내에서 포도당을 glucose-6-phosphate로 전환시킴으로써 간접적으로 세포내로 포도당을 이동시킨다. 즉 간세포내에서 포도당이 인산화되면 포도당 농도가 저하되어 세포밖 포도당과의 농도차에 의한 단순확산(simple diffusion) 현상에 의해 간세포로 포도당 이동이 증가된다.

2. 포도당 대사

인슐린은 세포내에서 포도당 대사를 증가시켜 포도당 총 섭취량을 기준으로 50% 미만을 해당과정(glycolysis)에 의해 에너지로 사용하고 30~50%을 지방산으로 저장(지방산 합성)하며 10% 미만을 당원으로 저장(당원합성)하도록 한다.

1) 해당과정

해당과정은 간에서 glucokinase, phosphofructokinase와 pyuvate kinase의 양과 활성이 증가되면서 이루어진다. 해당과정이 증가하면 포도당 이용이 증가되어 간접적으로 세포내 포도당이 혈중으로의 이동이 감소된다. 또한 간내 glucose-6-phosphatase 활성을 저하시켜 세포 밖으로의 포도당 유출을 억제한다.

2) 지방산 합성

인슐린은 지방조직에서 해당작용과 phosphogluconate oxidative pathway 증가로 지방산 합성에 필요한 acetyl CoA와 NADPH를 공급한다. 이는 acetyl CoA로부터 malonyl CoA를 합성하는 acetyl CoA carboxylase를 정상 또는 그 이상의 활성치로 유지시키며 지방합성에 필요한 포도당 중간 대사물인 L-glycerophosphate를 공급하여 지방합성이 증가되도록 한다. 하지만 인슐린 결핍 시에는 지방이 분해되면서 유리가 증가된 지방산은 acetyl CoA carboxylase를 억제시켜 지방산 합성을 억제한다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

3) 당원합성

인슐린은 간과 근육에서 포도당이 glucose-6-phosphate로 되는 반응을 촉진시키고 glycogen synthase 활성을 증가시켜 당원합성을 증가시킨다. 또한 phosphodiesterase를 활성화시켜 세포내 cAMP를 감소시키며, cAMP가 감소되면 glycogen synthase가 활성형이 되어 당원합성이 증가된다. 아울러 phosphoprotein phosphatase(PP-1)를 활성화시켜 당원합성을 증가시키며 당원으로부터 포도당 생성을 감소시킨다.

3. 포도당 신생(Gluconeogenesis) 억제

정상적으로 공복상태에서 체내 포도당 이용의 약 50%는 뇌세포에서 사용되며 이는 주로 간에서의 포도당 생성에 의해 유지된다. 포도당 생성은 당원 분해 또는 포도당 신생에 의해 유지된다. 6~12시간의 공복까지는 당원분해와 포도당 신생이 포도당 생성에 각각 50% 정도 관여되지만 공복시간이 길어지면 포도당 신생이 포도당 생성에 더욱 중요한 역할을 한다. 하지만 식사 후에는 소화관에서 음식물로부터 흡수된 포도당에 의해 혈당이 증가하면 베타세포에서 인슐린이 분비되고 분비된 인슐린은 근육으로 포도당의 유입을 촉진하면 포도당 신생은 억제된다.

인슐린의 효과중 오래 지속되는 것은 포도당 신생을 억제하는 작용이다. 이 작용은 함수탄소 아닌 다른 전구체 및 이들 중간 대사물로부터 포도당이 합성되는 과정으로 여러 효소 반응을 통하여 이루어진다. 이들 반응에 관여하는 많은 효소들은 cAMP를 통해서 활성화되거나 또는 glucocorticoid 호르몬에 의해 활성화된다. 그 정도는 약하지만 α-와 β-adrenergic 제재, angiotensin II와 vasopressin에 의해 활성화되기도 하며 인슐린은 이들 호르몬에 의해 활성화되는 효소들을 억제한다. 간에서 포도당 신생을 일으키는 핵심 효소는 phosphoenol-pyruvate carboxykinase(PEPCK)로 인슐린은 PEPCK를 합성하는 mRNA의 전사를 선택적으로 억제하여 이 효소의 양을 감소시킨다.

4. 지방합성(Lipogenesis)

인슐린이 결핍되면 lipoprotein lipase 활성이 증가되어 지방분해가 증가하므로 혈액과 간세포내 지방산이 증가하게 된다. 또한 인슐린 결핍환자에서 증가되어 있는 글루카곤은 지방의 가수분해를 증가시켜 혈중 지방산 유리를 증가시킨다. 증가된 지방산의 일부는 β-oxidation에 의해 acetyl CoA를 형성하여 citric acid cycle을 통하여 H_2O와 CO_2로 대사되는데 citric acid cycle을 통한 대사 능력보다 β-oxidation이 증가되므로 acetyl CoA가 증가되어 acetoacetyl CoA가 형성되고 케톤체인 acetoacetic acid와 β-hydroxybutyric acid 및 acetone 형성이 증가된다. 또한 인슐린은 VLDL과 LDL 형성 및 제거에 영향을 미치므로 당뇨병 환자는 혈중

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

VLDL과 LDL 및 cholesterol이 증가되어 있고, 오래 지속되면 동맥경화증을 유발할 수 있다.

5. 단백합성(Protein synthesis)

인슐린은 단백질 합성을 증가시키고 단백분해(proteolysis)를 억제시키는 작용이 있다. 근육에서 포도당 유입이나 단백합성과 관계없이 아미노산 db입을 증가시킨다. 인슐린에 의한 단백합성 증가는 보통 전사가 아닌 단백합성 단계에서 작용하여 나타나지만 인슐린이 해당 단백질을 합성하는 mRNA의 양을 변화시켜 이 단백합성에 영향을 미치는 경우도 있다.

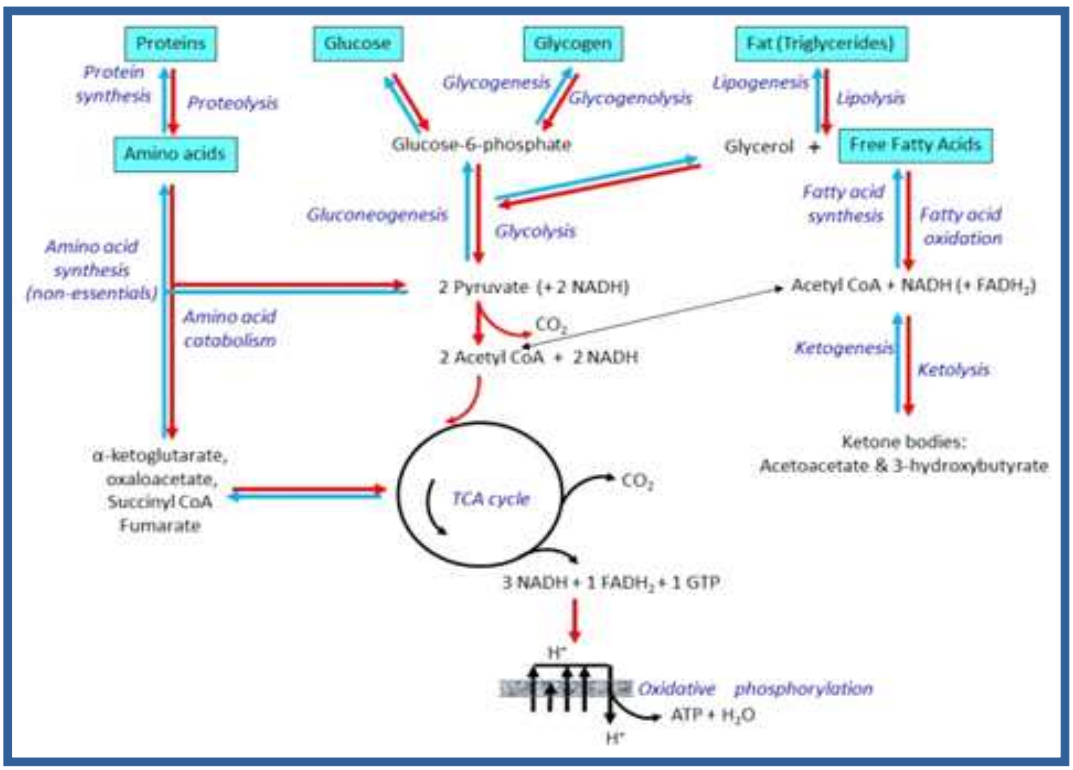

그림 5. Metabolic Pathway(출처: www.diapedia.org)

6. 세포 증식에 대한 작용

인슐린은 세포 배양에서 세포 증식을 유도하고 생체 내에서 성장 조절에 관여한다. 배양 섬유아세포(fibroblast)에서 fibroblast growth factor(FGF), platelet-derived growth factor(PDGF), tumor-promoting phorbol ester, prostaglandin F2a(PGF2a), vasopressin 및 cAMP 유도체들이 혈청이 첨가되지 않은 배양 조건에서 cell cycle의 G1 phase에서 정지된 fibroblast의 cell cycle 진행을 자극하는데, 인슐린이 이들의 작용을 더욱 증대시킨다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

인슐린은 상피에서 유래된 여러 세포들의 성장과 증식에 관여한다. 대단히 낮은 농도에서 인슐린 수용체를 통해 세포증식을 자극하는데 경우에 따라서는 다른 peptide growth factor 없이도 세포증식을 자극한다. 인슐린은 단백질 인산화 과정 또는 효소 합성 조절에 의해 기능을 변화시켜 세포 증식에 영향을 미치는 것으로 보고되어 있다.

인슐린 수용체는 다른 growth-promoting peptide인 PDGF와 EGF 수용체와 같이 tyrosine kinase 활성을 가지고 있다. 지금까지 알려져 있는 종양 유전자(oncogene)중 tyrosine kinase 활성을 통해 발암과정에 관여하는 것이 10가지 이상 밝혀져 있으므로 종양 유전자의 발암 과정의 어느 부분에서 인슐린이 관련될 가능성에 대한 연구가 진행되고 있다.

■ **인슐린 저항성(Insulin resistance)**

1. 정의

인슐린 저항성은 정확히 정의하기는 쉽지 않지만 생리적 인슐린 농도에서 인슐린 감수성(insulin sensitivity)이 정상보다 저하된 대사 상태로 정의할 수 있다. 하지만 인슐린 저항성이라도 인슐린의 모든 작용이 동시에 같이 감소되는 것은 아니고 신장에서 염분 저류 및 간에서 지질신합성(de novo lipogenesis)의 기능에는 영향이 없다. 인슐린 저항성은 인슐린 작용의 감소와 고인슐린혈증이 함께 관여한다.

인슐린 감수성은 표적세포마다 다르지만 근육세포에서 가장 영향을 받는다. 이는 인슐린 요구량이 근육세포(특히 골격근)에서 포도당 유입시 가장 많고 지질 분해의 억제시 가장 적기 때문이며 포도당 이용의 대부분은 근육세포에서 당원 합성에 의해 좌우된다. 또한 간과 지방세포의 인슐린 저항성도 중요하다. 특히 지방세포로부터 유리되는 유리지방산의 증가 및 간세포의 과도한 중성지방 합성은 이상지질혈증과 동맥경화를 일으키는 원인이 된다.

따라서 인슐린 저항성은 근육세포에서 포도당 유입의 감소, 간세포에서 포도당 합성 억제의 감소와 이에 따른 포도당의 과도한 증가로 인해 혈당이 증가되고 지질 분해 억제의 감소에 따른 유리지방산의 과도한 혈액내 유입을 일으킨다.

2. 기전

인슐린 저항성은 인슐린 수용체 자체의 결함보다는 수용체 이후의 신호전달체계의 이상에 의해 발생한다. 특히 PI3K 경로가 포도당의 유입과 세포내 포도당 대사를 비롯한 에너지 대사의 결함을 매개하는 가장 중요한 단계이다. PI3K 경로가 저하되면 인슐린 의존성 GLUT-4의 이동이 저하되어 포도당의 유입이 감소되며 이를

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

보상하기 위해 인슐린 분비가 증가되어 고인슐린혈증이 된다.

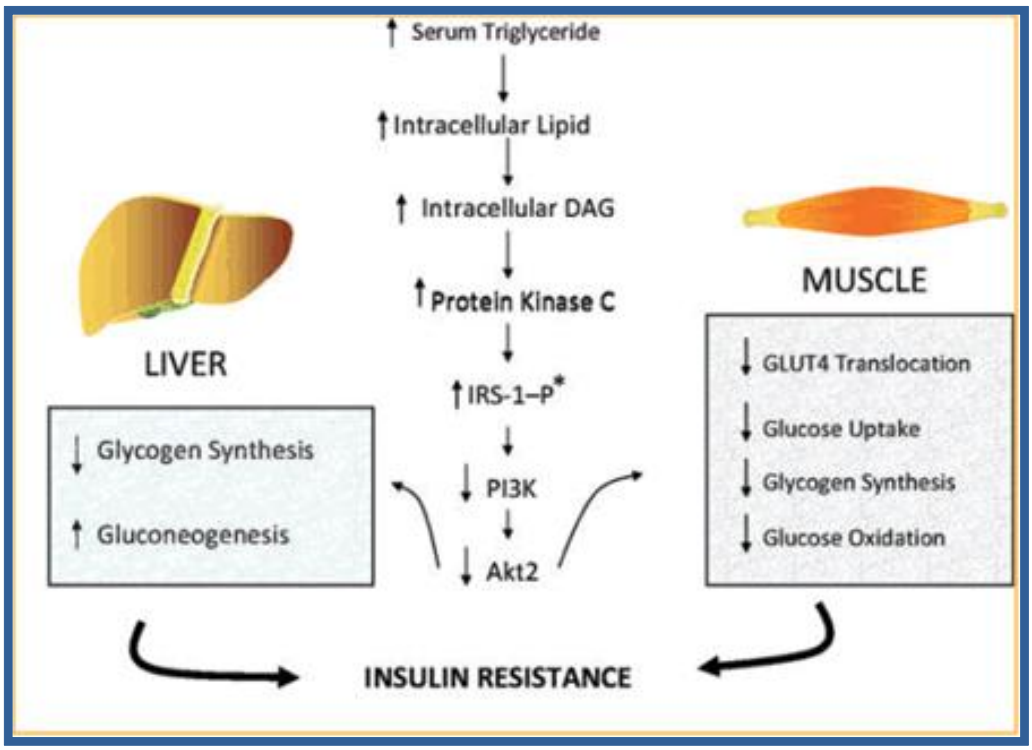

그림 6. Insulin Resistance(출처: www.science.kln.ac.lk)

또한 MAPK 경로는 세포증식과 유전자 발현의 이상을 초래하여 인슐린 저항성과 흔히 동반되는 혈관 염증성 반응 특히 동맥경화증의 발생과 밀접한 연관이 있을 것으로 알려져 있다. 아울러 염증성 싸이토카인인 TNF-α도 인슐린 수용체의 신호전달을 저해하여 인슐린 저항성을 증가시켜 인슐린 혈중 농도를 증가시킨다.

3. 동맥경화증 발생

인슐린 저항성은 그 자체가 병은 아니지만 다양한 질병을 유발 하거나 여러 병적상태에 수반하며 대사증후군의 중요한 요인으로 작용한다. 인슐린 저항성과 고인슐린 혈증에 의한 동맥경화증은 PI3K 경로가 저하되어 포도당 수송이 저하될 뿐 아니라 혈관확장 물질인 nitric oxide의 생성을 감소시킨다. 한편 MAPK 경로는 고인슐린혈증에 의해 상대적으로 활성화 되므로 혈관 평활근 세포의 증식을 초래한다. 결과적으로 포도당 이용과 혈관 확장 능력이 감소하고 혈관세포의 증식, 염증성 싸토카인의 증가는 동맥경화의 유발에 필수적인 환경을 형성 한다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

혈당관련 생체물질

▣ 인크레틴(Incretin)

인크레틴은 췌장의 내분비선을 자극하는 호르몬으로 췌장 베타세포의 인슐린 분비 능력을 향상시키는 역할을 한다. 인크레틴에는 포도당 의존성 인슐린 분비자극 폴리펩타이드(GIP glucose-dependent insulinotropic polypeptide)와 글루카곤 유사 펩티드(GLP-1, glucagon-like peptide 1, GLP-1)가 있다. 그 중 GLP-1은 다양한 영양적, 신경적 및 내분비적 요인에 의해 분비되는 인크레틴 호르몬으로 주로 음식물을 섭취하였을 때 수 분내에 혈중으로 빠르게 분비되어 인슐린의 합성과 분비를 증가시키고 베타세포의 증식을 촉진시키고 세포자멸사를 억제한다.

▪ 종류

1. GIP(Glucose-dependent insulinotropic polypeptide)

1970년 소장 점막에서 위산 분비 억제 효과가 있는 펩타이드를 분리하여 위장 억제성 폴리펩타이드(GIP, gastric inhibitory polypeptide)라 하였다. 이후 이 호르몬이 인슐린 분비를 자극하는 것을 확인되면서 glucose-dependent insulinotropic polypeptide(GIP)로 변경되었다.

이 호르몬은 42개의 아미노산으로 구성되어 있으며 상부소장인 십이지장과 공장에 존재하는 enteroendocrine K cell에서 분비되며 혈장 반감기가 5~7분으로 식사 직후 분비되어 혈중 농도가 식전에 비해 10~20배에 달하며 식후 초기 인슐린 분비를 자극한다. GIP 수용체는 췌장 베타세포, 지방 조직, 장, 뇌, 심장, 뇌하수체, 부신 등에 존재하며 GIP 유사물질은 제2형 당뇨병 환자에서 저항성을 보이므로 치료제로 사용할 수 없다.

2. GLP-1(Glucagon-like peptide 1)

GLP-1은 30개의 아미노산으로 구성되어 있으며 원위부 회장과 대장에 존재하는 enteroendocrine L cell에서 분비되며 혈장 반감기가 1~2분으로 식사 직후 분비되어 식후 초기의 인슐린 분비를 자극한다. 이 호르몬은 GIP와 마찬가지로 포도당, 지방산 혹은 펩톤에 의해 자극되어 분비된다. GLP-1 수용체는 췌도, 신장, 폐, 심장, 근육, 뇌 등 많은 조직에 존재하며 GLP-1은 인크레틴 반응의 90%를 담당한다.

GLP-1은 활성화되기 위하여 아미노산 구조중 N 말단의 일부가 절단되어 GLP-1(7-37) 또는

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

GLP-1(7-36) 아미드(amide) 형태가 된다. 생성된 GLP-1은 체내에서 DPP-4 효소에 의해 말단의 2개의 아미노산이 절단되면서 GLP-1(9-36) 아미드가 되면서 활성도가 사라진다.

GLP-1은 베타세포 표면에서 발현되는 GLP-1 수용체와 결합하면 전사인자인 pancreatic duodenal homeobox-1(PDX-1)의 상향조절(upregulation)을 통하여 인슐린 유전자의 전사와 증식이 증가된다. GLP-1은 인슐린 분비 촉진, 글루카곤 분비 억제 및 소화기관 등에 작용한다.

■ GLP-1 작용

1. 인슐린 분비의 촉진

인슐린 분비는 G-단백연결수용체(G-protein coupled receptor, GPCR)인 GLP-1 수용체를 통해 일어난다. 즉 GLP-1과 GLP-1 수용체와의 결합에 의해 G-단백연결수용체가 활성화되면 연결된 Gsα 아단위에 의해 adenyl cyclase가 세포내 cAMP의 농도를 증가시킨다. 이어 protein kinas(PKA)와 Epac(exchange nucleotide protein directly activated by cAMP)의 활성화를 통해 KATP 통로와 전압의존성 K^+ 통로(voltage-dependent K^+ channel)를 억제한다. 결과으로 베타세포의 막전위의 탈분극과 재분극에 각각 관여한다.

GLP-1은 G-단백질연결수용체의 활성화을 통한 KATP) 통로를 억제하여 베타세포에서 포도당-유도 인슐린 분비를 촉진시킨다. GLP-1은 포도당 농도 의존적으로 PKA)와 Epac에 의해 K^+통로는 닫아 인슐린 분비를 촉진시킨다.

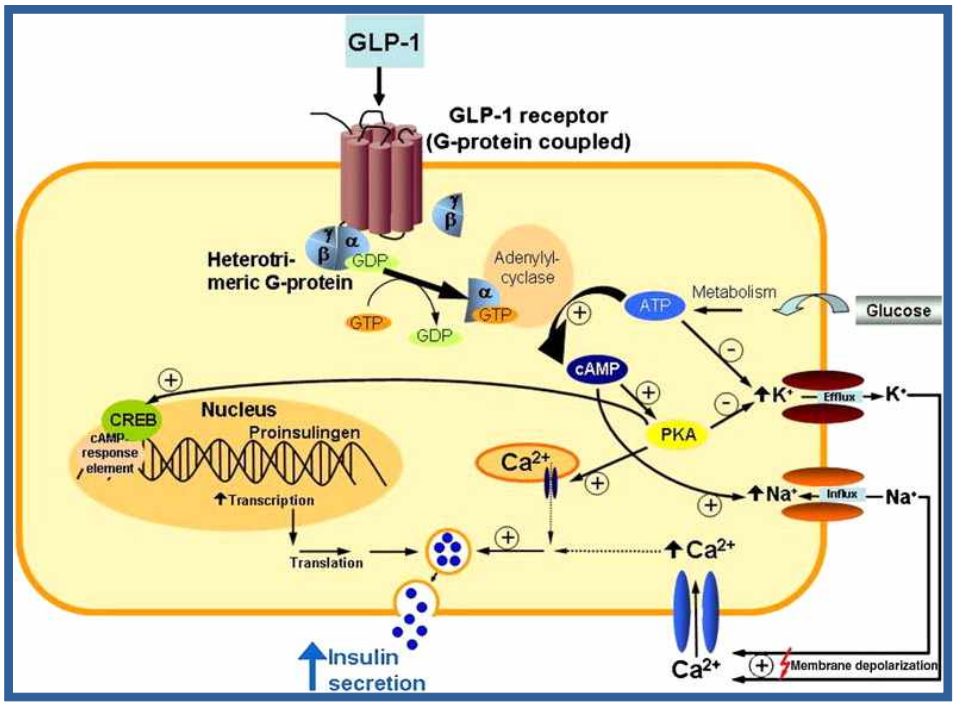

그림 7. Mechanism of Action of GLP-1(출처: www.dmsjournal.biomedcentral.com)

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

Sulfonylureas와 GLP-1은 모두 인슐린 분비를 촉진한다는 점에서는 유사하지만 작용 방식에서는 큰 차이를 보인다. 즉 sulfonylurea는 K^+ channel의 수용체에 결합함으로써 혈당에 관계 없이 지속적으로 세포막의 탈분극을 유발하여 인슐린 분비를 촉진하기 때문에 저혈당이 발생한다. 하지만 GLP-1이나 GIP는 아직 확실한 경로가 밝혀지지 않았지만 인슐린의 분비를 촉진시키는 경로에서 혈당 의존적으로 작동한다는 점이다.

따라서 GLP-1은 강력한 인슐린 분비 증가물질 중 하나로 포도당 농도에 비례하여 인슐린 분비를 촉진시키지만 혈당이 80mg/dl 이하로 떨어지면 인슐린 분비가 정지되므로 저혈당을 일으키지 않는다.

2. 베타세포의 증식

GLP-1의 베타세포에 대한 증식 효과가 있다는 것이 밝혀졌다. 베타세포의 증식뿐 아니라 췌관 상피세포의 원시세포로부터 새로운 베타세포의 분화도 자극한다. 나이가 든 당불내성 쥐에게 GLP-1을 투여한 결과 베타세포의 증식이 유도되었을 뿐 아니라 당불내성도 개선되는 효과를 보였다. 최근에 GLP-1은 싸이토카인과 유리지방산에 의해 유도된 베타세포의 세포자멸사를 억제시킨다는 보고가 있다.

3. 글루카곤 분비 억제

GLP-1은 포도당 농도에 비례하여 글루카곤 분비를 억제시킨다. 높은 혈당에서는 글루카곤 분비를 억제하고 낮은 혈당에서는 글루카곤 분비를 억제하지 않아 저혈당이 발생한 상황에서도 심각한 문제를 유발하지 않는다.

4. 소화기관에 대한 효과

GLP-1은 원위부 소장에 영양소가 전부 흡수되지 않고 존재할 경우 내분비적 기전에 의하여 상부 위장관 운동과 분비를 억제시킨다. 이는 위장을 비우는 속도(gastric emptying time)가 늦어져 결과적으로 인슐린 분비를 자극할 영양소의 흡수를 지연시키게 된다.

▪ Incretin effect(인크레틴 효과)

Incretin effect는 포도당을 정맥 내 투여한 경우보다 경구로 투여했을 때 인슐린 분비능이 훨씬 높게 나타나는 현상이다. 이러한 효과는 제2형 당뇨병 환자에서는 감소되는데, 이는 분비된 GLP-1이 DPP-4 효소에 의해 쉽게 파괴되기 때문이라고 추정한다. 따라서 GLP-1이 DPP-4 효소에 의해 분해되지 않게 하거나

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

DPP-4 효소를 억제시키면 incretin effect를 증강시킬 수 있다.

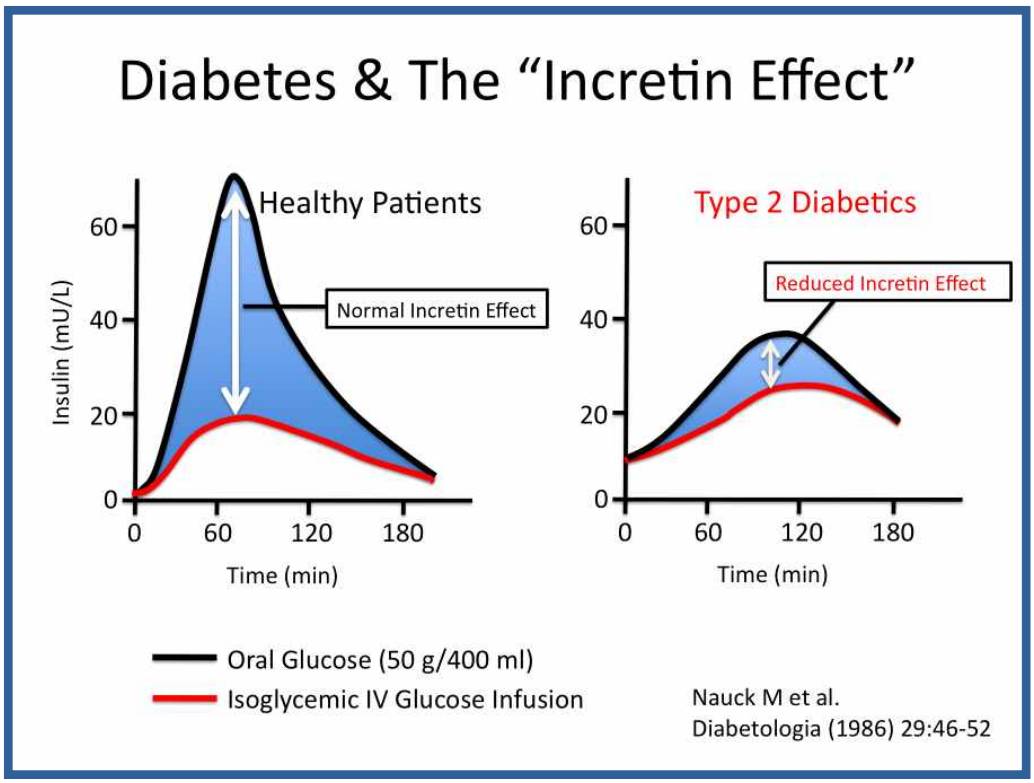

그림 8. Diabetes and Incretin effect(참조: Nauck et al. Diabetologia 29:46-52, 1986)

▪ Exendin-4

정상적으로 소장에서 분비된 인크레틴은 DPP-4 효소에 의해 1-2분 사이에 급속히 분해되어 그중 80%가 비활성화된다. 결국 식후에 분비된 인크레틴의 15~20%만이 췌장과 간에 도달해 혈당조절 기능을 한다. 인크레틴 분비량이 현저하게 감소되어 있는 당뇨병 환자의 경우 활성화한 인크레틴의 양이 더욱 적어진다. 그러므로 DPP-4 효소에 가역적이고 경쟁적으로 부착하여 DPP-4 억제 효과를 나타내고 GLP-1의 급속한 분해를 지연시켜야 치료 약제로서 가능하다.

GLP-1의 혈중 반감기가 너무 짧기 때문에 약제로 개발에 문제가 되었다. DPP-4 효소에 대해 저항성을 가지고 있는 물질을 찾다가 힐러몬스터 도마뱀(Gila monster lizard)의 타액에서 'Exendin-4'을 우연히 발견하였다. 이 도마뱀은 미국 남서부와 멕시코의 사막지대에 서식하는데, 1년에 서너 번만 먹이를 먹고 한 번에 자기 체중의 3분의 1에 달하는 먹이를 섭취한다. 이 도마뱀은 먹지 않는 기간에는 에너지를 보전하기 위해 인슐린을 만드는 췌장 기능이 쇠퇴했다가 먹을 때가 되면 췌장 기능이 되살아나는 것으로 알려져 있다.

Exendin-4은 39개의 아미노산으로 구성된 팹타이드로 GLP-1과 53%의 염기서열 동질성을 보이며 2-4

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

시간정도의 생물학적 반감기를 갖고 있다. 이 물질을 재합성 과정을 거쳐 최초의 GLP-1 수용체 작용제인 exenatide(바이에타)가 개발되었다.

▪ **인크레틴기반치료제(Incretin-based therapy)**

인크레틴기반치료제에는 합성 인크레틴 주사용 GLP-1 수용체 작용제와 DPP-4 효소를 억제하는 경구용 DPP-4 억제제가 있다. 이 약제들은 인크레틴 작용을 유지하기 위해 개발되었으며 두 약제들은 인슐린을 증가시켜 말초조직에서 당 섭취를 촉진시키며, 글루카곤을 저하시켜 간에서 과잉의 당 생성을 억제시킨다. 결국 공복 및 식후 상태에서 혈당을 떨어뜨리는 작용을 한다.

이 약제들은 기존의 인슐린 또는 경구혈당강하제들의 잠재적 부작용인 저혈당 쇼크, 심장발작, 고인슐린혈증, 비만 등이 거의 나타나지 않고 췌장 베타세포의 기능을 되살리는 등 좀 더 근본적인 치료가 가능해질 것으로 예상하고 있다. 이중 GLP-1 수용체 작용제는 DPP-4 억제제와 달리 인체에 인크레틴과 같은 성분의 약제를 직접 주사함으로써 인크레틴에 의한 혈당조절과 간에서의 포도당 과잉 생성 억제 작용을 돕는다.

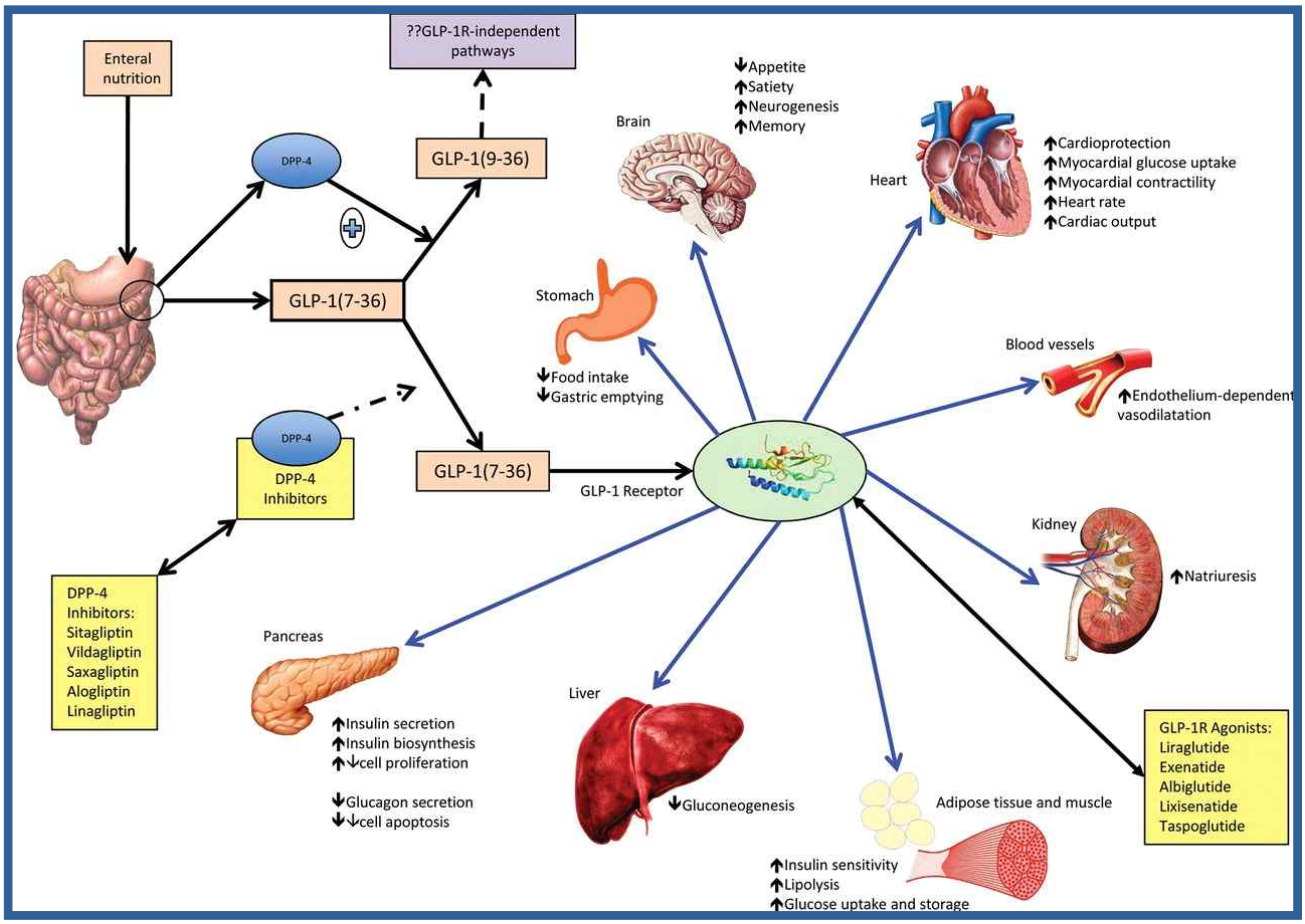

그림 9. GLP-1R Agonists and DPP-4 Inhibitors(출처: www. heart.bmj.com)

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

▣ 당수송체

당수송체는 세포막에 존재하며 세포밖의 포도당을 세포내로 유입하는데 중요한 역할을 담당한다. 당수송체에는 촉진확산(facilitated diffusion)에 의존하는 포도당수송체인 glucose transporter(GLUT)와 나트륨-포도당 공수송체(sodium-glucose cotransporter, SGLT)가 있다.

▪ GLUT-4(Glucose transporter-4)

GLUT에는 몇 가지 종류가 있으며 조직마다 다른 수송체가 사용된다. GLUT-1는 다양한 암세포에 존재하며 포도당은 인슐린의 유무에 관계없이 유입된다. 그러므로 암세포에서 GLUT-1의 발현이 증가하면 암세포의 증식이 빠르고 예후가 나쁘다는 연구결과가 있다. GLUT-2는 간세포에 존재하며 포도당은 인슐린의 유무에 관계없이 유입된다. GLUT-4는 근육세포(골격근, 심근)와 지방세포에 주로 존재하며 인슐린 저항성과 밀접하게 연관되어 있다. 이들 표적세포에서 인슐린과 인슐린 수용체가 결합하면 PI3K가 활성화되어 GLUT-4를 세포막 위로 이동시키고 포도당의 유입을 촉진시킨다. 세포내로 유입된 포도당은 hexokinase에 의해 glucose-6-phosphate(G-6-PD)으로 되어 당원합성, 당원분해 및 지방합성에 이용된다.

GLUT-4는 인슐린 이외에도 AMP 활성화 단백질키나제(AMPK)의 영향을 받는다. AMPK는 GLUT-4 유전자의 전사 및 번역을 촉진하고 GLUT-4의 양을 증가시키는 작용을 한다. AMPK는 운동, adiponectin, metformin 등에 의해 활성화되며 metformin는 근육내로 포도당의 유입을를 촉진하여 혈당을 저하시키는 작용을 한다. 한편 statin계 약제들은 GLUT- 2/4를 억제하여 당뇨병을 일으킨다는 보고도 있다.

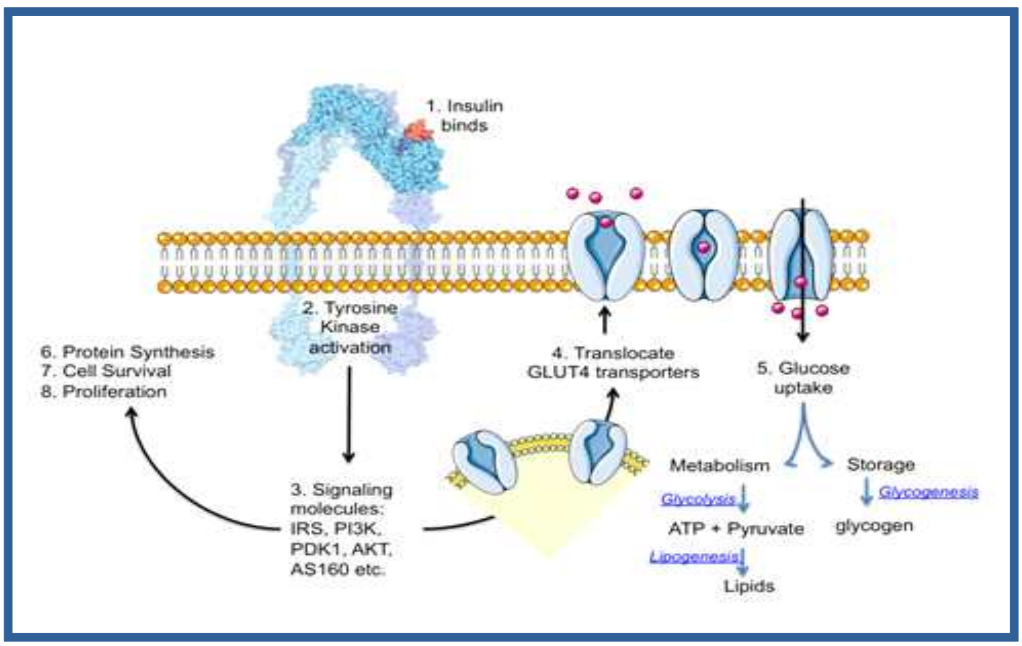

그림 10. GLUT4 Glucose Transporter(출처: www.pdb101.rcsb.org)

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

▪ SGLT-2(Sodium-glucose cotransporter-2)

신장은 혈중 포도당 농도를 일정하게 유지하기 위해 포도당 신생과정에서 만들어진 포도당을 혈액으로 보내어 에너지 이용(glucose utilization)에 사용하며 사구체에서는 여과된 포도당을 재흡수(glucose reabsorption)한다.

정상적으로 신장에서는 하루에 약 180g 정도의 포도당이 신사구체를 통해 여과된다. 신사구체를 통해 여과되는 포도당은 혈중 포도당 농도에 비례하여 증가한다. 여과된 포도당의 재흡수는 정상인의 경우 혈중 포도당 농도가 약 200mg/dL가 될 때까지 증가하다가 그 이상이 되면 재흡수는 감소하고 소변에서 포도당이 검출되기 시작한다. 따라서 정상인에서는 여과된 포도당이 거의 모두 재흡수되어 소변에서는 포도당이 검출되지 않는다. 포도당의 재흡수는 근위세뇨관에 있는 SGLT가 주로 담당하며 재흡수된 포도당은 기저측세포막(basolateral membrane)에 있는 당수송체를 통해 혈액내로 이동된다.

SGLT는 포도당 수송을 담당하는 막단백질(membrane protein)로 6종류의 아형이 있으며 신체의 여러 부위에서 발현된다. 신장에서 발현되는 SGLT는 근위 신세뇨관의 앞쪽에 SGLT-2가 발현되어 90%의 포도당을 재흡수하며 나머지 10%는 근위 신세뇨관의 뒷부분에 발현되는 SGLT-1에 의해 재흡수가 일어난다. 당뇨병이 아닌 정상인의 신사구체에서 투과되는 포도당은 1일 약 180g 정도이며 거의 100%가 인슐린의 도움 없이 SGLT-2와 SGLT-1에 의해 재흡수 된다.

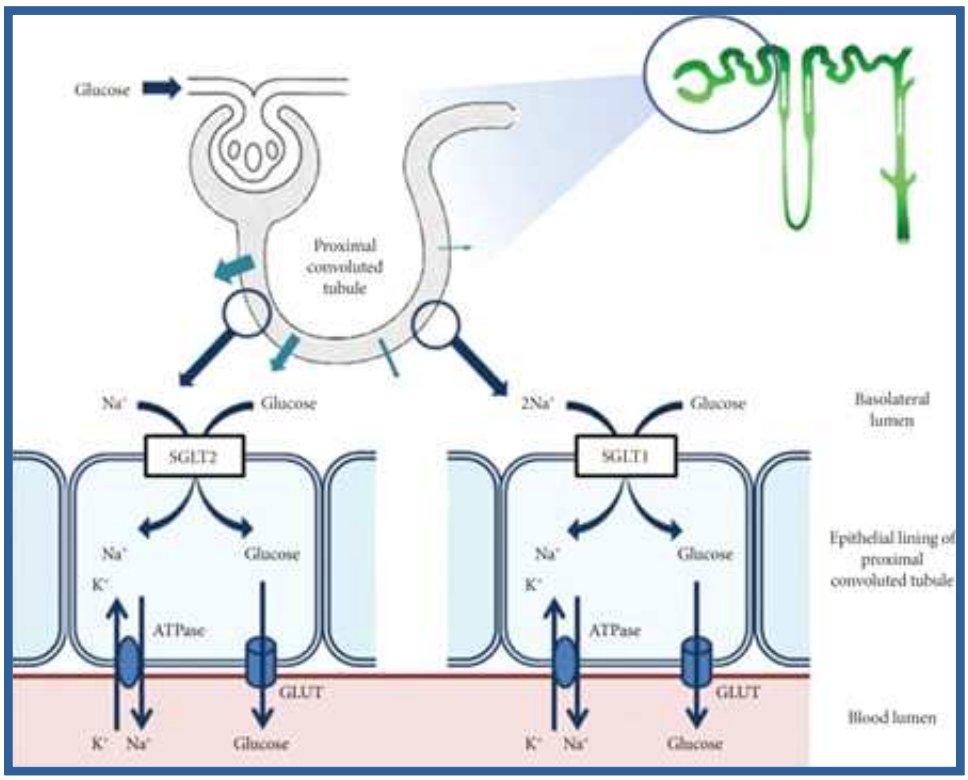

그림 11. Sodium-Glucose Transport(출처: www.researchgate.net)

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

제2형 당뇨병 환자는 정상인에 비해 신세뇨관의 포도당 재흡수가 증가되는데 이는 SGLT-2와 GLUT-2 발현에 의해 포도당 흡수가 증가된다는 점이 알려졌다. 이에 따라 1835년 사과나무의 뿌리껍질에서 비특이적 SGLT 억제제인 플로리진(phlorizin)이 처음으로 분리되었고 이는 당뇨를 야기하여 혈당을 감소시키고 인슐린 감수성을 정상화시킨다고 알려졌다. 플로리진은 동물모델에서 저혈당 없이 공복 및 식후 혈당을 감소시키는 효과를 보였고 인체에서도 유사한 효과를 나타내었지만 lactase-phlorizin hydrolase에 의해 신속히 분해되고 경구복용 시 장관 내에서의 흡수율이 낮고 SGLT-2에 대한 선택성이 낮은 반면 강력한 GLUT-1 억제에 따른 부작용 등으로 약제로 개발되지 못했다. 특히 경구로 투여 시 위장관에 있는 SGLT-1도 같이 억제하기 때문에 glucose-galactose malabsorption과 설사를 일으킨다. 따라서 SGLT-2에만 선택적으로 작용하는 약제가 개발되었다.

▣ AMPK(AMP-activated protein kinase)

세포의 대사과정은 ATP와 ADP를 에너지원으로 사용하여 AMP를 생성한다. AMPK는 serine/threonine kinase로서 지질과 포도당 대사의 조절인자로 알려져 있으며 당뇨 및 비만에서 중요한 조절작용을 한다. AMPK는 세포내에서 에너지 소모 시 증가하는 AMP에 의해 활성화되어 ATP의 사용을 억제하고 이화작용(catabolism)을 유도하며 에너지 항상성을 유지하는 데 핵심적인 역할을 한다.

즉 AMPK는 세포내 에너지 항상성 유지에 위한 감지기(sensor) 역할을 하는 효소로 생체 내에서 에너지의 인식 및 항상성을 조절하고 당과 지질 대사에 관여한다. 이러한 에너지 감지기의 이상은 대사성 질환을 비롯한 심혈관계 질환, 암 발생과도 연관성이 높은 것으로 알려져 있다.

AMPK의 구조는 α, β, γ 3개의 소단위로 구성된 heterotrimeric complex로 각각 소단위들은 $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$ 아형으로 분류되어 12개의 조합이 있는 것으로 알려져 있다. AMPK의 생리작용은 대부분 α 소단위의 촉매 부위에 의해 나타나는데 $\alpha 1$ 소단위는 인체의 대부분 세포에서 발현되며 $\alpha 2$ 소단위는 주로 간, 심근, 골격근, 평활근 등에서 발현된다.

AMPK는 정상적인 상태에서는 일반적으로 활성화되어 있지 않지만 대사성 스트레스나 운동에 의해 세포내의 에너지가 감소하는 경우 즉 ATP가 고갈되어 AMP/ATP 비율이 증가하는 경우에서 활성화된다. 이는 ATP를 소비하는 과정(지방산 합성과 콜레스테롤 합성 등)을 억제하고 ATP를 생성하는 과정(지방산 산화와 해당과정 등)을 촉진한다. 따라서 AMPK가 활성화되면 이화반응을 유도하여 ATP 생성을 증가시키며 ATP 소모를 유도하는 반응인 생합성, 세포 성장, 세포 증식 등을 억제하기 때문에 생체의 에너지 감지기라 불리운다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

▪ AMPK의 대사학적인 작용

AMPK의 대사학적인 작용은 간, 골격근, 지방세포, 시상하부 등에서 비교적 많이 알려지고 있지만 혈관을 포함한 몇 가지 조직에서는 많은 부분이 알려지지 않고 있다. 따라서 AMPK의 활성화에 대한 효과는 에너지 대사 조절과 밀접하게 연관되어 있는 표적장기(간, 근육, 지방세포)에 주로 관여된다. 간에서 지방산과 콜레스테롤의 합성과 포도당 신생을 억제하고, 골격근에서 지방산의 유입과 산화 및 포도당 유입을 촉진하며, 지방세포에서는 지방산 합성과 지방분해를 억제한다.

대사조절 이외에 AMPK는 암세포를 포함한 여러 종류의 세포에서 증식을 억제하고 세포 증식에서 중요한 작용을 하는 mammalian target of rapamycin(mTOR)를 억제하는 작용을 동시에 가지고 있다고 보고되었다.

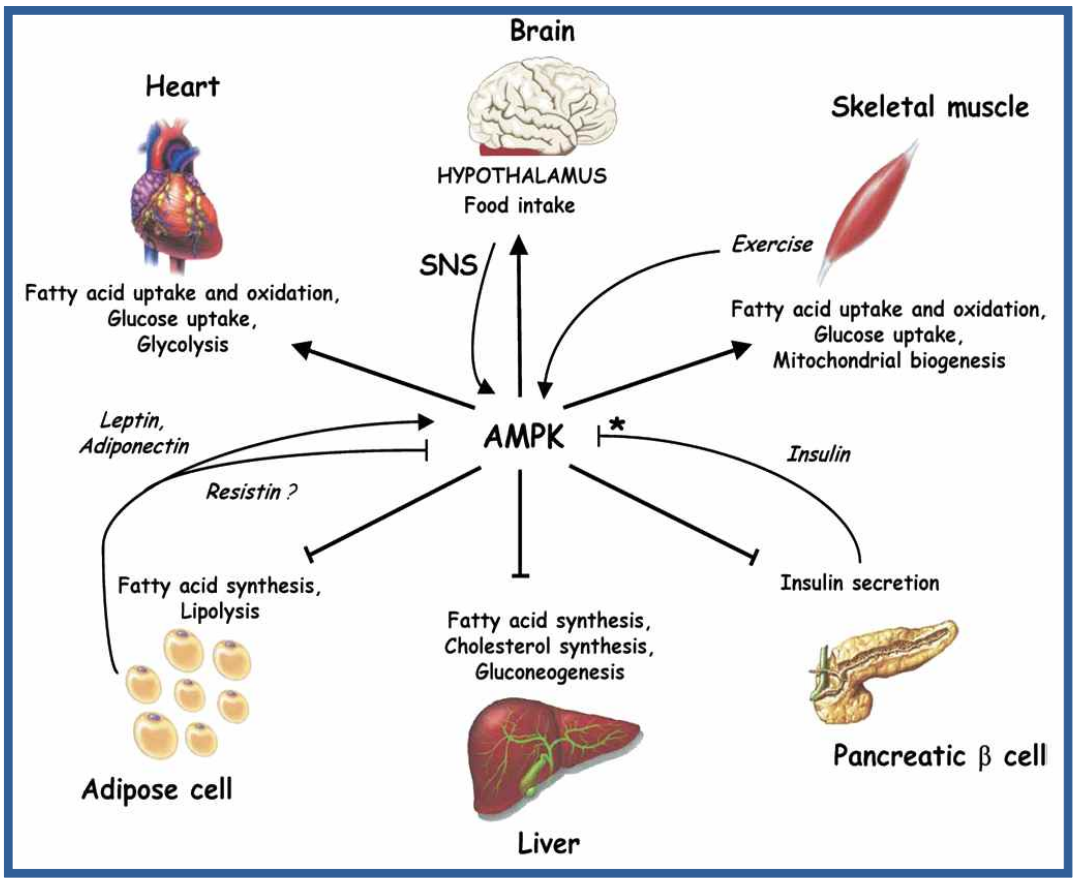

그림 12. AMPK in the Energy Homeostasis(출처: Kahn et al., 2005)

▪ AMPK의 활성과 metformin과 GLP-1

시상하부에서 metformin과 GLP-1는 AMPK의 활성을 억제하고, 또한 leptin에 의해서도 억제되어 전달물질 NPY(neuropeptide Y)의 RNA 발현이 감소되면서 음식 섭취가 저하되고 체중이 감소한다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

말초조직에서 활성화된 AMPK는 fatty acid synthease(FAS)와 HMG CoA을 억제하여 지방산 합성과 콜레스테롤 합성을 감소시키고 phosphoenolpyruvate carboxykinase(PEPCK)와 glucose-6-phosphatase(G6Pase)를 억제하여 간의 포도당 신생을 조절한다. 아울러 metformin은 근육에서 AMPK를 촉진시켜 포도당 유입을 증가시키고 GLP-1은 췌장에서 포도당-자극성 인슐린 분비(glucose-stimulated insulin secretion)를 증가시킨다.

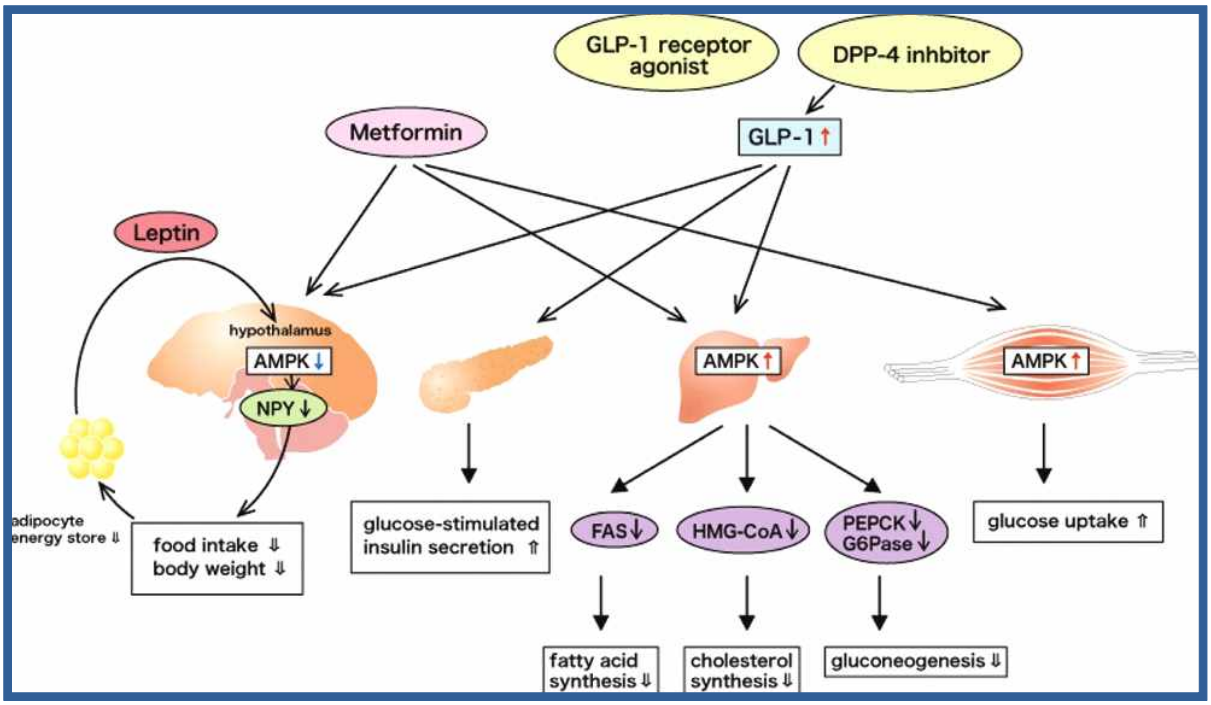

그림 13. Metformin and GLP-1R Agonists and DPP-4 Inhibitors(출처: www.ijem.in)

▣ PPARs(Peroxisome proliferator activated receptors)

PPARs는 핵 호르몬 수용체로서 스테로이드 호르몬 수용체와 구조가 유사하며 포도당 대사, 지방산 산화 및 지질대사에 관여하는 여러 유전자들의 발현을 조절한다. 또한 염증 반응과 동맥경화증의 진행에 관여하는 것으로 알려져 있다.

PPARs는 현재 α, γ, β/δ 세 가지 아형이 있다. PPAR-α는 근육과 간세포에서 발현되며, PPAR-α의 활성화는 중성지방을 감소시키고 에너지 항상성을 조절한다. 또한 혈관 평활근, 내피세포, 단핵구 및 대식세포와 T 세포에도 존재하여 염증과 동맥경화 반응을 감소시킨다. PPAR α 활성화 물질인 fibrate는 중성지방을 낮추고 고밀도 지단백 콜레스테롤을 상승시키는 효과가 있다. PPAR γ는 지방조직과 골격근에서 포도당 섭취와 산화를 촉진시키고 간, 골격근에서 인슐린 작용을 증강시켜 혈당을 낮춘다. PPAR-δ의 활성화는 지방산의 대사를 촉진시킨다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

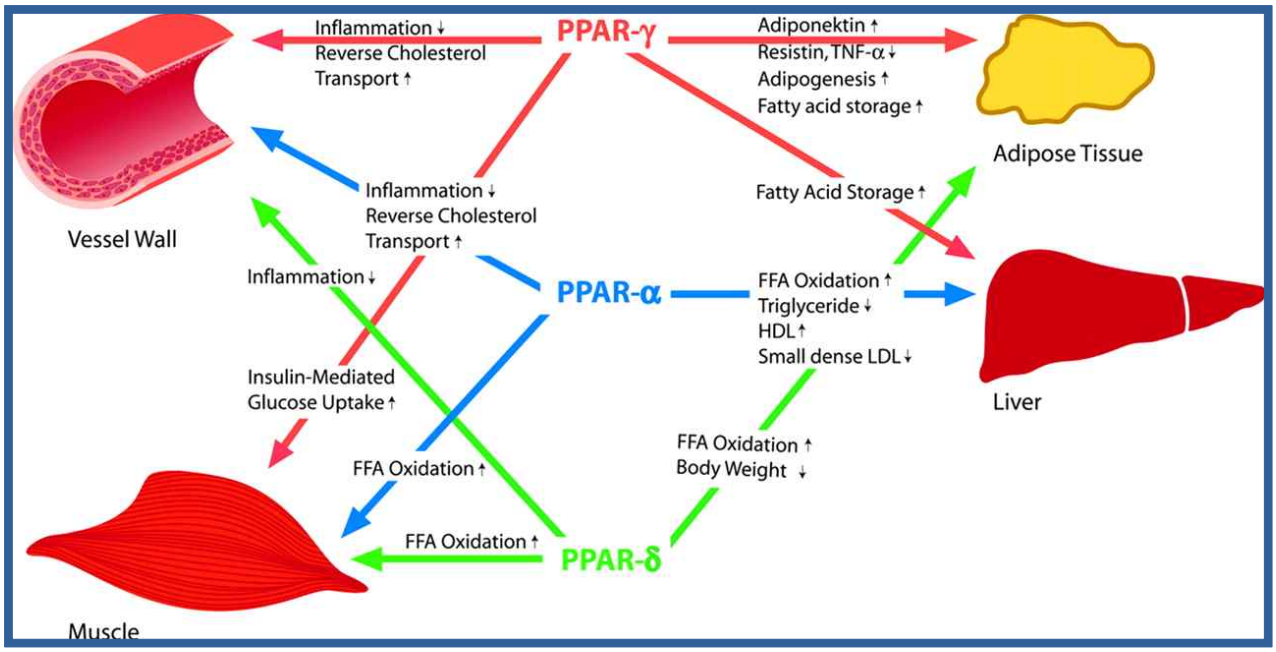

그림 14. Peroxisome Proliferator Activated Receptors(출처: www.ahajournals.org)

실제 임상에서는 PPAR γ 수용체 작용제인 thiazolidinediones는 인슐린 저항성을 개선시키고 혈당을 조절하는 약제로 임상에서 사용되고 있다. 그러므로 PPAR α와 γ 모두를 활성화시키는 약제는 제2형 당뇨병 환자에서 나타나는 고혈당과 지질대사 이상을 동시에 개선시킬 수 있다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

참고자료

식약처 허가사항
미 FDA 허가사항
대한내분비학회지: 제21권 제6호 2006
대한내과학회지 : 제72권 제5호 2007
대한내과학회지: 제 77 권 제2호 2009
대한내분비학회지: 제25 권 제1호 2010
한국임상약학회지 제21권 제2호, 2011
J Korean Diabetes 2012;13:167-171
J Korean Med Assoc 2012 March 55(3): 271-278
Endocrinol Metab 27(2):109-115, June 2012
J Korean Diabetes. 2013 Sep;14(3):125-127.
대한내과학회지: 제87권 제1호 2014
J Korean Diabetes. 2015 Dec;16(4):242-251.
당뇨병 진료지침 2015
제2형 당뇨병 약제치료 지침 2017
기타 인터넷 자료

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000