

Abstract Submission No. : 9138

GLP-1R agonist in DKD

Nam Hoon Kim

Korea University Anam Hospital, Korea

GLP-1 수용체작용제는 인크레틴 (incretin)을 기반으로 하는 당뇨병 치료제이다. 인크레틴 고유의 작용인 혈당 의존적 인슐린 분비 증가와 글루카곤 분비 감소를 통해 저혈당의 위험 없이 괄목할만한 혈당의 감소를 유도한다. GLP-1 수용체는 췌장 뿐만 아니라 뇌, 심장, 신장, 위장관 등 당대사와 직접적 연관이 있는 다양한 기관에 분포하고 있어 GLP-1 수용체작용제는 혈당 강하효과 이외의 다양한 생리적 효과를 가진다. 대표적으로 식욕 억제 효과가 있으며, 이를 통해 체중 감소를 유도한다. 이 외에도 다양한 세포 연구와 동물 연구에서 신장보호효과를 입증한 바 있다. 지금까지 알려진 신장보호효과 기전은 산화 스트레스 감소, 항염증효과, 항섬유화 효과 등이 있으며, 신장 세뇨관에 직접적으로 작용하여 나트륨 배설을 증가시킨다는 것이 확인된 바 있다. GLP-1 수용체작용제는 다른 당뇨병 치료제에 비하여 우월한 혈당 강하효과, 체중 감소 효과를 가지기 때문에 이러한 효과만으로도 장기적인 신장 보호효과를 기대할 수 있다.

초기의 임상연구에서 GLP-1 수용체작용제의 다양한 수준에서의 알부민뇨 감소효과가 관찰되었고, 최근의 여러 대규모 임상연구에서 신장보호효과에 대한 직접적인 근거를 확인하였다. 특히 지속형 GLP-1 수용체작용제에 대한 대규모 심혈관임상시험에서 신장보호효과가 제시한 바 있다. LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) 연구는 심혈관질환 고위험군 2형 당뇨병환자를 대상으로 리라글루타이드 1.8 mg (하루 1회 주사) 치료가 신장질환 종결점 (거대알부민뇨의 발생, 혈청크레아티닌 두 배 이상 상승, 신대체요법의 시작, 신장질환으로 인한 사망)에 대하여 위약대비 22%의 감소 효과가 있음을 보였다. REWIND (Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes) 연구에서는 심혈관질환 위험인자를 가진 2형당뇨병 환자를 대상으로 주 1회 둘라글루타이드 치료가 위약대비 신장종결점 (거대알부민뇨의 발생, 기저대비 사구체여과율 30% 이상 감소, 신대체요법의 시작)에 대하여 15% 감소효과를 보였다. 하지만 두 연구 모두 신장 종결점이 2차 종결점이었다는 한계를 갖는다.

GLP-1 수용체작용제의 주요 심혈관임상시험을 대상으로 한 메타분석에서 GLP-1 수용체작용제의 신장보호효과는 주로 거대단백뇨의 발생 억제에 의한 것임을 제시하였다. LEADER 및 REWIND 연구에서도 각 약제의 신장보호 효과는 거대단백뇨 발생 억제에 의한 것이었고, 혈청크레아티닌 두



KSN2021
FULLY VIRTUAL MEETING
September 02 (Thu) - 05 (Sun)

배 이상 상승과 신대체요법에 대해서는 위약대비 유의한 차이를 보이지 않았다. 한 편, 속효성 제제로 분류되는 리시세나타이드의 대규모 임상시험인 ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) 연구에서 종합적 신장종결점에 대한 이득은 관찰되지 않았고, 탐색적 분석에서 기저에 거대알부민뇨를 가진 환자에서만 알부민뇨 감소효과를 확인하였다. 만성신장병을 가진 당뇨병환자에서 GLP-1 수용체작용제의 신장보호 효과를 증명한 대규모 임상연구는 아직 부족하다. 둘라글루타이드의 AWARD-7 (Assessment of Weekly Administration of LY2189265 [dulaglutide] in Diabetes-7) 연구는 577 명의 만성신장질환을 동반한 2형당뇨병 환자를 대상으로 인슐린글라진 대비 사구체여과율 감소억제 효과 및 알부민뇨 감소 효과를 보여준 바 있다.

GLP-1 수용체작용제의 대규모 임상시험 결과를 종합해보면, 현재 수준에서 지속형 GLP-1 수용체작용제는 신장 환의 진행에 대해 긍정적 효과가 있다고 볼 수 있다. 하지만 이는 주로 알부민뇨의 진행, 특히 거대알부민뇨의 발생을 억제하는 효과였으며, 사구체여과율 감소나 신대체요법과 같은 주요 신장사건 감 효과에 대한 근거는 부족하다. 따라서 만성신장질환 환자에서 SGLT2 억제제 사용이 어려운 경우, 혹은 보다 적극적인 혈당강하가 필요한 경우 지속형 GLP-1 수용체작용제가 치료 옵션이 될 수 있다. LEADER 및 REWIND 연구의 대상자들이 심혈관질환이 있거나 심혈관질환 위험이 있는 2형당뇨병 환자였고, 거대알부민뇨 발생억제가 주요 효과였으므로 심혈관질환 위험인자와 알부민뇨가 있는 2형당뇨병 환자가 GLP-1 수용체작용제 사용의 주요 대상군이 될 수 있겠다.