

Metformin과 fenofibrate 병합요법이 GLP-1의 인슐린 분비 작용에 대한 감수성에 미치는 영향 연구

서울대학교 의과대학 내과학교실

조 영 민

연구 목적

인크레틴 호르몬은 경구로 음식을 섭취할 때 주로 소장에서 분비되는 위장관 호르몬으로 포도당에 의존적으로 인슐린을 분비시킨다. 정상인에서 인슐린 분비의 50-70%는 인크레틴 효과에 의한다(Nauck et al., 1986b). 반면, 당뇨병 환자에서의 인크레틴 효과는 대략 10-40%으로 감소되어 있다(Nauck et al., 1986a). 이는 베타세포의 기능 장애 및 베타세포에서의 인크레틴 수용체 감소와 관련된 인크레틴 감수성 저하에 기인한다(Xu et al., 2007).

최근 널리 쓰이기 시작한 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue 및 dipeptidyl peptidase-4 억제제는 각각 인크레틴 유사체와 증강제로서 설폰요소제 또는 인슐린 치료와 달리 저혈당을 거의 유발하지 않고, 체중을 증가시키지 않으면서 혈당 조절이 가능한 장점이 있다(Chia and Egan, 2008; Nathan et al., 2009). 따라서 인크레틴 수용체를 증가시키는 약제를 인크레틴 유사체 및 증강제와 함께 사용한다면 혈당 강화 효과와 함께 다양한 인크레틴 호르몬의 장점이 상승되어 나타날 것이다.

Metformin은 peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α)에 의존적으로 췌장 베타세포에서 GLP-1 수용체의 발현을 증가시킨다는 연구 결과가 보고되었다(Maida et al., 2011). 본 연구에서는 PPAR α agonist인 fenofibrate를 단독 혹은 metformin에 병합하여 사용하였을 때 추가적인 혈당 강화 효과를 보이는지 알아보려고 시행하였다.

연구 방법

Goto-Kakizaki (GK) 쥐를 metformin 치료군(Met), fenofibrate

치료군(Feno), metformin과 fenofibrate 병합치료군(Met + Feno) 또는 대조군(Ctrl)으로 각각 6마리씩 배정하여 4그룹으로 나누었다. Metformin은 초기 14일 동안 150 mg/kg을 이후 남은 14일 동안은 300 mg/kg을 매일 투약하였고, fenofibrate는 150 mg/kg을 매일 투약하였다. 매일 혈당과 체중을 추적관찰하였고, 매주 24시간 동안의 먹이 섭취량을 측정하여 비교하였다. 4주간 투약이 끝난 뒤 혈중 지질인자를 확인하고, 경구 당부하 검사 및 GLP-1 analogue 투여 후 복강 내 당부하 검사를 시행하였다.

모든 약물 투약과 검사가 끝난 후 조직학점 검사를 위해 마취 후 췌장 조직을 얻어 파라핀에 포매한 뒤 조직박편을 만들었다. 인슐린 항체로 염색하여 베타 세포 면적을 측정하여 비교하였고, GLP-1 수용체 면적은 인슐린 항체로 염색된 면적에 대한 GLP-1 수용체 항체로 염색된 면적의 비율로 정량화하여 비교하였다.

연구 결과

1. 체중, 먹이섭취량, 혈당, 지질인자의 차이

투약 전 후 체중 및 무작위 혈당은 네 군간 차이를 보이지 않았다. 매주 측정한 먹이 섭취량 및 4주 투약 후 총 콜레스테롤과 중성 지방도 군간 차이를 보이지 않았다.

2. 경구 당부하 검사

경구 당부하 검사에서 Met은 Ctrl과 비교할 때, 15, 30, 60, 120분에 낮은 혈당값을 보였다. 반면, Met + Feno는 15, 30분에 국한하여 Ctrl에 비해 낮은 혈당값을 보였다. 반면, Met + Feno는 15, 30분에 국한하여 Ctrl에 비해 낮은 혈당값을 보였고, 이후에는 통계적으로 유의한 혈당 차이를 보이지 않았다.

다. Met + Feno의 혈당은 Met과 비교하여 60, 120, 180분에 높은 값을 보였다. Feno는 120분째 Ctrl에 비해 높은 혈당값을 보였다. 240분 동안의 혈당에 대한 AUC 값을 비교하면, Ctrl에 비해 Met에서 낮은 값을 보였고, Met에 비해 Feno에서 높은 값을 보였다.

3. Exendin-4 투여 후 복강 내 당부하 검사

한 시간 간격으로 복강 내로 GLP-1 analogue인 exendin-4를 투여한 후 복강 내 당부하 검사를 시행했을 때, Ctrl과 Met 간의 혈당에는 차이가 없었으며, Feno과 Met + Feno는 Ctrl 또는 Met에 비해 120, 180분째 더 높은 혈당값을 보였다. 240분 동안의 혈당에 대한 AUC 값은 Feno와 Met + Feno에서 Ctrl에 비해 높았고, Met + Feno에서 Met에 비해 높은 AUC 값을 보였다.

혈장 인슐린 농도는 Ctrl에 비해 Met + Feno에서 30분부터 180분까지 낮은 값을 보였다. 180분째 혈장 인슐린 농도는 Met과 Feno에서도 Ctrl에 비해 낮았다. 그러나 180분 동안의 인슐린 농도에 대한 iAUC 값을 비교했을 때 네 군간 유의한 차이는 없었다.

4. 베타세포 면적과 GLP-1 수용체 면적

인슐린 항체로 염색된 췌도의 모양을 보면 GK 쥐에서 특징적으로 보이는 췌도의 왜곡된 형태학적 변화가 잘 나타났다. 총 췌장 면적으로 보정한 인슐린항체로 염색된 베타세포 면적은 Ctrl에서 $1.3 \pm 0.2\%$, Met에서 $1.1 \pm 0.2\%$, Feno에서 $1.1 \pm 0.2\%$, Met + Feno에서 $0.7 \pm 0.1\%$ 으로 군간 차이가 없었다. 반면, 사후 검정에서 Met + Feno의 췌장 면적에 대한 베타세포 면적의 비율은 Ctrl에 비해 낮은 경향을 보였다($P = 0.108$).

인슐린항체로 염색된 베타세포 면적에 대한 GLP-1 수용체 면적의 비율은 Met에서 Ctrl에 비해 유의하게 높았다 ($45.4 \pm 3.3\%$ vs. $26.1 \pm 2.1\%$, $P < 0.001$). 또한 Feno의 베타세포 면적에 대한 GLP-1 수용체 면적은 Met에 비해 낮았고 ($22.6 \pm 1.7\%$ vs. $45.4 \pm 3.3\%$, $P < 0.001$), Met + Feno의 값은 Feno에 비해서 높았다 ($34.4 \pm 3.7\%$ vs. $22.6 \pm 1.7\%$, $P = 0.029$).

결론 및 고찰

본 연구는 비만하지 않은 당뇨병 모델인 GK 쥐에서 PPAR α agonist인 fenofibrate를 단독 혹은 metformin에 병합하여 투약할 경우 췌장 베타 세포에서의 GLP-1 수용체 발현이 증가하고, GLP-1 감수성이 증가함에 따라 혈당이 개선될 것이라는 가설을 증명하고자 시행하였다. Fenofibrate는 GK 쥐에서 metformin의 혈당 강하 기능에 추가적인 역할을 하지 않았다. 반면 metformin은 GK 쥐의 췌도에서 GLP-1 수용체 발현을 증가시켰다. 본 연구의 결과는 GLP-1 수용체 증가에 의한 추가적인 혈당 저하를 목적으로 fenofibrate를 metformin에 병용 투여하는 것은 효과가 없을 것임을 시사한다.

REFERENCES

1. Chia, C. W., Egan, J. M., 2008. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 93, 3703-16.
2. Maida, A., Lamont, B. J., Cao, X., Drucker, D. J., 2011. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice. *Diabetologia.* 54, 339-49.
3. Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B., Ferrannini, E., Holman, R. R., Sherwin, R., Zinman, B., 2009. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 32, 193-203.
4. Nauck, M., Stockmann, F., Ebert, R., Creutzfeldt, W., 1986a. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 29, 46-52.
5. Nauck, M. A., Homberger, E., Siegel, E. G., Allen, R. C., Eaton, R. P., Ebert, R., Creutzfeldt, W., 1986b. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 63, 492-8.
6. Xu, G., Kaneto, H., Laybutt, D. R., Duvivier-Kali, V. F., Trivedi, N., Suzuma, K., King, G. L., Weir, G. C., Bonner-Weir, S., 2007. Downregulation of GLP-1 and GIP receptor expression by hyperglycemia: possible contribution to impaired incretin effects in diabetes. *Diabetes.* 56, 1551-8.