

비만에서 GLP-1 수용체 작용제/ SGLT2 억제제의 효능



김 미 경

가톨릭의과대학 여의도성모병원



AT A GLANCE

당뇨병 약제 중에서 체중감소 효과를 보이는 약제로 GLP-1 수용체 작용제와 SGLT2 억제제가 있다. SGLT2 억제제는 비당뇨병환자에게 체중감량 목적으로 투여하는 것은 허가사항이 아니며, GLP-1 수용체 작용제 중에서는 liraglutide 3mg이 당뇨병 유무와 관계없이 비만한 환자에서 비만 치료 목적으로 사용이 가능하다. SGLT2 억제제의 체중감소 기전은 주로 소변으로 포도당 배설을 통한 에너지 배출을 증가시키는 것이며, GLP-1 수용체 작용제의 체중감소 효과는 중추신경계에 작용하여 식욕을 억제 시키는 것이다.

서 론

오늘날 비만은 매우 중요한 이슈이다. 비만이 증가하게 되면서 비만과 관련된 동반 질환인 당뇨병, 고지혈증, 고혈압과 같은 만성질환이 증가했기 때문이다. 당뇨병 치료를 위해 오랜 기간 사용하던 sulfonylurea, 인슐린 등은 체중이 증가하는 단점이 있지만, 최근 개발된 GLP-1 수용체 작용제와 SGLT2 억제제는 체중을 줄이는 효과가 있다. GLP-1 수용체 작용제와 SGLT2 억제제에 대해서 혈당 감소 측면이 아닌 체중 감소 측면에 초점을 맞추어서 서술하도록 하겠다.

본 론

GLP-1 수용체 작용제의 체중감량 효과

GLP-1 수용체 작용제의 체중감량 기전은 주로 식욕 억제를 통한 음식 섭취량 감소이다. 잘 알려진 것처럼 GLP-1 수용체 작용제의 경우 당뇨병 약제이기도 하며, 혈당관리에도 매우 우수한 효과를 보이고 있다. 2형 당뇨병을 동반한 비만한 환

자에서 비만치료제를 고려한다면 단연 'GLP-1 수용체 작용제'가 가장 먼저 추천된다고 할 수 있다. GLP-1 수용체 작용제는 혈당 의존성으로 인슐린 분비를 증가시켜서 혈당 조절에 효과를 보이며, 저혈당이 잘 생기지 않는 장점이 있는 약제이다. 따라서, 당뇨병이 없는 비만 환자에서도 저혈당 발생 위험 없이 비만 약제로 사용이 가능하다. 가장 흔한 부작용으로는 오심, 구토 및 설사와 같은 위장관 부작용이 있으며, 췌장염 발생 위험도 또한 증가할 수 있기 때문에 알코올 의존성이 있어서 췌장염 위험이 있는 환자에서는 처방을 주의하는 것이 좋다. 그 이외에 급격한 체중감소와 관련되어 담낭염과 같은 담낭 질환 발생위험도가 증가할 수 있다고 알려져 있다. 치료를 시작할 때 어려운 점은 주사제라는 단점과 비용적인 측면에서 가격이 비싸다는 것이다.

Liraglutide는 국내에서 삭센다라는 상품명으로 비만 약제로 사용 중이다. Liraglutide는 사람 GLP-1과 97% 상동성을 가지고 있으며, 피하주사 후에 알부민과 결합하여 중합체를 형성함으로써 DPP-4에 의한 분해와 사구체를 통한 여과를 막아준다. 1일 1회 피하주사로 투여하며, 처음 용량은 0.6mg으로 시작해서 1주일 간격으로 1.2, 1.8, 2.4, 최대 3.0mg까지

증량해서 사용할 수 있다. 용량 의존적으로 체중감량 효과가 있으며, 임상연구에 따르면 56주 동안 매일 3mg 투여하였을 때 치료 전 체중의 9.2% 감량하는 효과를 보였다. 치료받은 환자 중 63%에서 5% 이상의 체중감소가 있었다. 의외로 식센다 처방을 한 이후에 체중이 많이 빠지지 않는다는 환자를 접할 수 있는데, 임상연구를 기반으로 해서 해석해 보면, 5% 이상의 체중감소를 보이는 환자가 63%였다면, 37% 정도의 환자는 5% 이상 체중감소 효과를 보지 못한다고 할 수 있다. 따라서, 체중감량 효과가 덜하다고 하더라도 너무나 이상한 일은 아니며, 다른 체중감소를 방해하는 요인이 있는지 찾아 보는 것이 좋겠다.

국내에서 사용 가능한 GLP-1 수용체 작용제 중에서 일주일에 한 번 주사하는 Dulaglutide가 있다. GLP-1 수용체 작용제의 경우 음식 섭취 후 위배출 시간을 지연시켜서 식후 혈당 상승을 막고 포만감이 지속하도록 하는 기전이 있는데, 작용 시간이 긴 GLP-1 수용체 작용제의 경우에는 위배출 시간 지연 작용이 덜해서 식후 혈당 감소 효과는 다소 떨어지며, 공복 및 야간 혈당 조절 효과가 우수한 것으로 알려져 있다. 하지만, 위배출 시간 지연 여부에 관계없이 중추신경계에 작용하여 식욕을 억제하는 작용이 있기 때문에 체중감소에 대한 효과는 있는 것으로 알려져 있다. Dulaglutide는 비만 약제로 승인받지는 않았으며, 여러 임상연구에서 체중감량 효과는 liraglutide보다는 덜한 것으로 알려져 있다. 0.75mg 일주일에 한 번 투여로 시작하여 1.5mg 일주일에 한 번까지 증량이 가능하다. 하지만, 최근에는 고용량 3.0mg 혹은 4.5mg 일주일에 한번 투여가 용량 의존적으로 체중이 감소한다는 보고가 있다. 연구결과를 소개해 보면, metformin 1,500mg 이상 사용 중인 2형 당뇨병 환자에게 dulaglutide 1.5mg, 3.0mg, 4.5mg 투여 후 18주 뒤에 혈당과 체중의 변화를 알아보았다. 체중 변화에 대한 결과만 살펴보면, 위약군에서는 -1.6kg가 빠졌다고 하고, dulaglutide 1.5mg군은 -2.8kg, dulaglutide 3.0mg군은 -3.9kg, dulaglutide 4.5mg군은 -4.1kg 체중감소가 있었다.

국내에서는 아직 사용이 불가능하지만, 유럽과 미국에서 사용 가능한 Semaglutide 약제가 있다. 당뇨병을 동반하지 않은 비만환자에서 투여하였을 때 placebo -2.3%, liraglutide

-7.8% 체중감소가 있었다고 하면, semaglutide는 -11.0% ~ 13.8%까지 체중이 감소하는 놀라운 결과를 보여주었다.

SGLT2 억제제의 체중감량 효과

SGLT2 억제제의 체중감량 효과에 대해서 논하기 전에, SGLT2 억제제는 비만약제로는 허가사항이 없으며, 당뇨병약제라는 것을 반드시 알아야 한다. SGLT2 억제제를 사용하게 되면 통상 2~3kg 정도의 체중감량이 일어나게 되는데, 실제로 환자를 진료하면서 느끼는 것은 개인적인 의견이지만, 체중이 빠지지 않아도 되는 환자에서는 5kg 이상 빠지고, 체중이 빠지면 좋을 것 같은 환자에서는 덜 빠지는 느낌이 든다.

당뇨병이 없는 환자에서 SGLT2 억제제 사용이 체중감량 효과가 있는지가 가장 궁금한 점일 수 있겠다. SGLT2 억제제의 체중감량 기전은 식욕억제와는 관련 없이 소변으로 포도당 배설을 통한 에너지 배출이 증가하는 것이다. 일반적으로 SGLT2 억제제 사용으로 ~75g의 포도당을 소변으로 배설하게 되면 300kcal의 칼로리 소모가 일어난다고 할 수 있다. 그렇다면 SGLT2 억제제를 매일 먹게 되면 계속 체중이 빠질 수 있다고 생각할 수 있는데, 여러 임상연구에 따르면 대략 6개월이 지나면 체중은 더 이상 빠지지 않는다고 한다. SGLT2 억제제를 먹게 되면 체중감소에 대한 보상작용으로 음식섭취량이 증가하여 에너지 섭취가 늘어나기 때문에 지속적인 체중감소는 일어나지 않는 것으로 알려져 있다(Compensatory hyperphagia).

당뇨병이 없는 비만환자에서 SGLT2 억제제 사용의 체중감량 효과를 보여준 연구는 많지는 않다. 하나를 소개하면, 당뇨병이 없는 비만한 환자에서 Phentermine과 Canagliflozin을 동시에 사용한 연구가 있다. Phentermine은 대표적인 식욕억제제로 국내에서는 3개월 미만의 기간 동안에 비만 약제로 사용이 가능하다. SGLT2 억제제는 포도당 재흡수의 신장 역치(renal threshold)를 낮춰서 신장에서 포도당 재흡수를 억제하는데, 당뇨병이 없는 비만한 환자에서 canagliflozin 300mg을 12주간 투여한 연구에서 포도당 재흡수의 renal threshold는 68mg/dl였고, 따라서, 대략 건강한 사람에서 하루 ~60g 정도의 포도당 배설이 일어나서, 240kcal/day

표1. 약제에 따른 평균적인 체중감소

	투여 방법/용량	평균 체중 감소
GLP-1 수용체 작용제		
Liraglutide	피하 투여/3mg qd	-5.3 kg
Dulaglutide	피하 투여/0.75 혹은 1.5 mg weekly	-2.8 kg
SGLT2 억제제		
Canagliflozin	경구/100-300mg qd	-2.50 - 4.0 kg
Dapagliflozin	경구/10mg qd	-2.65 - 3.2 kg
Empagliflozin	경구/10 혹은 25 mg qd	-2.08 - 2.5 kg

의 에너지 감소가 일어날 수 있다. Canagliflozin 300mg 단독 투여 시 -1.9%, Phentermine 15mg 단독 투여 시 -4.1%, canagliflozin과 phentermine을 같이 복용 시 -7.5% 체중감소 효과를 보였다. 비만 약제의 효과를 검증할 때, 치료 전 체중의 5% 감량효과가 있는지를 가장 많이 보기 때문에 canagliflozin 단독 사용은 비만 약제로서는 그 효과가 못 미친다고 할 수 있겠다.

결론

GLP-1 수용체 작용제 및 SGLT-2 억제제는 체중감량 효과뿐 아니라 심혈관 질환 안정성 및 이차 예방효과까지 증명하게 되었다. 하지만, 만성질환자에서 체중감소가 무조건 좋은 것은 아닐 수 있다. 염려되는 면은 근육 감소로 인한 식욕 및 낙상 위험의 증가이다. 식이조절이나 비만수술 등으로 체중감소가 일어날 때에도 비슷하게 근육 감소가 일어날 수 있으며, 전체 빠진 체중의 30% 정도는 근육이 빠지는 것으로 알려져 있다. 따라서, 체중감량효과가 있는 약제를 처방 시에 근육 보존을 위해 근육 운동을 포함한 운동에 대한 강조가 필요할 것이다. [HeartBit](#).

참고문헌

1. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;315(22):2424-34.
2. Frias JP, Wynne AG, Matyjaszek-Matuszek B, et al. Efficacy and safety of an expanded dulaglutide dose range: A phase 2, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes using metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(9):2048-2057
3. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10148):637-649.
4. Hollander P, Bays HE, Rosenstock J, et al. Coadministration of Canagliflozin and Phentermine for Weight Management in Overweight and Obese Individuals Without Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(5):632-639.
5. Brown E, Wilding JPH, Barber TM, et al. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. *Obes Rev*. 2019;20(6):816-828.

움트 Medical Magazine을 언제 어디서나 편하게 보세요!



■ 구독 신청방법

01 magazine.e-umt.com 주소로 접속 후, 화면 하단에 있는 **움트매거진 구독 신청하기** 클릭!



◀ QR코드 접속
매거진 홈페이지 바로가기

02 구독신청화면에서 구독을 원하시는 매거진을 선택하시고 주소를 남겨주시면 매거진을 발송해드립니다. 이메일을 남겨주시면 움트매거진 홈페이지로 접속해서 편리하게 볼 수 있는 **News Letter**를 매주 보내드립니다.



01. 홈페이지 하단에서 구독신청 클릭!



02. 구독신청화면에서 신청서 작성

NAVER 에서 **움트매거진** 을 검색하시면 바로 연결이 됩니다.