

REVIEW

제 2형 당뇨병 치료제의 개발 동향

이수현 · 이종근 · 김익환*
고려대학교 생명과학부

Received : May 11, 2012 / Revised : July 1, 2012 / Accepted : July 2, 2012

Trends and Perspectives in the Development of Antidiabetic Drugs for Type 2 Diabetes Mellitus. Lee, Soo-Hyun, Jong-Keun Lee, and Ik-Hwan Kim*. *College of Life Sciences and Biotechnology, Korea University, Seoul 136-701, Korea* – Type 2 Diabetes Mellitus, a chronic metabolic disorder which results from a high blood glucose level, is one of the most prevalent and costly diseases of our time. Considering increasing rates of obesity and the aging population in Korea, the number of diabetic patients is likely to rise rapidly in the future. There are five conventional diabetic drugs which work through different mechanisms; sulfonylureas, biguanide, meglitinide, alpha-glucosidase inhibitors, and thiazolidinedione. Although they all have antidiabetic effects, some side effects such as hypoglycemia, weight gain and gastrointestinal intolerance are associated with them. Incretin based therapies, utilizing glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, which have a lower risk of adverse side effects, have recently been introduced. At present PPAR-targeting drugs are being actively developed. In this research review, particular emphasis has been placed on the current trends and possible biological targets for the new generation of antidiabetic drugs.

Keywords: Type 2 diabetes, incretin therapy, antidiabetic drugs

서 론

당뇨병은 최근 유병률이 급격히 증가하면서 전 세계적으로 심각한 문제가 되고 있다. 지난 20년간 당뇨병 환자 수의 빠른 증가로 당뇨병은 이 시대의 가장 많은 비용이 들고 짐이 되는 만성 질병 중 하나가 되었다[19, 27, 52]. 당뇨는 실명의 주된 요인이며 선진국에서 말기 신장병의 가장 보편적인 요인[6, 13]일 뿐만 아니라 심혈관계 합병증의 중요한 원인이다[50]. 게다가 당뇨의 치료비용은 의료복지 예산의 2.5%에서 15%까지 차지할 정도로 사회적 비용이 크고 치료 과정은 복잡하다[32]. WHO의 보고에 따르면 1985년에서 2000년까지 당뇨병 환자의 수는 3천만 명에서 1억7천만 명까지 증가하였으며 그 수가 계속 증가해 2030년에는 성인의 6.4%가 당뇨병에 걸릴 것으로 예상된다[27, 32, 52]. 이는 2030년까지 1995년부터는 60%, 2000년부터는 39%나 당뇨병 환자가 상승함을 뜻해[27, 52] 당뇨병 증가의 심각성을 일깨워 준다. 게다가 높은 비만율, 노령 인구의 증가, 생활 방식의 변화 등을 고려할 때 당뇨병 환자의 수는 더욱 더 증가 할 것으로 보인다[16, 33, 56]. 국내에서도 65세 이상의 고령 인구 중 남자의 40%, 여자의 50%가 당뇨병을 앓고 있으며[21] 암, 뇌혈관질환, 심장질환 다음으로 중요한 사망원

인이다[26]. 또한 WHO의 연구에서 당뇨병이 국내에서 가장 큰 질병부담을 초래하는 것으로 드러났다[40].

제2형 당뇨병은 인슐린 저항성과 췌장 베타 세포의 기능 악화로 인한 고혈당증으로 인해 발생하는 진행성 질병이며 당뇨병 환자의 90%가 이에 해당한다[18]. 인슐린 저항성은 인슐린 수용체가 감소하여 일어나기도 하고 인슐린 수용체와 연결된 각종 효소들과 2차 신호전달물질이 제대로 작용하지 못할 때 발생한다[48, 49]. 췌장 베타 세포의 기능장애는 베타 세포가 충분한 양의 인슐린을 더 이상 분비할 수 없을 때까지 십 년 정도의 시간에 걸쳐 점진적으로 발생한다. 평균적으로 제2형 당뇨병이 진단되는 시기에는 베타 세포의 기능이 50%~80% 손실된다[7].

제 2형 당뇨병 치료제로 각각 다른 매커니즘이 적용된 설폰요소제, 바이구아이나이드제, 메글리티나이드제, 치아졸리딘 디온제, 알파글루코시데이즈 억제제 등이 현재 쓰이고 있으며 GLP-1 유사체와 DPP-4 억제제, PPAR 표적 약제가 최근 새로이 개발되어 많은 주목을 받고 있다[25]. 본 글에서는 제2형 당뇨병 치료제의 종류와 기작, 그 한계를 알아보고 약물 개발 동향과 향후 전망에 대해 논하고자 한다.

기존 당뇨 치료제의 종류

기존 경구 당뇨 치료제는 크게 5가지 종류가 있고 각각 다른 기작을 사용하여 효율과 안정성, 내약성, 부작용 등이

*Corresponding author

Tel: +82-2-3290-3447, Fax: +82-2-927-9028

E-mail: ihkim@korea.ac.kr

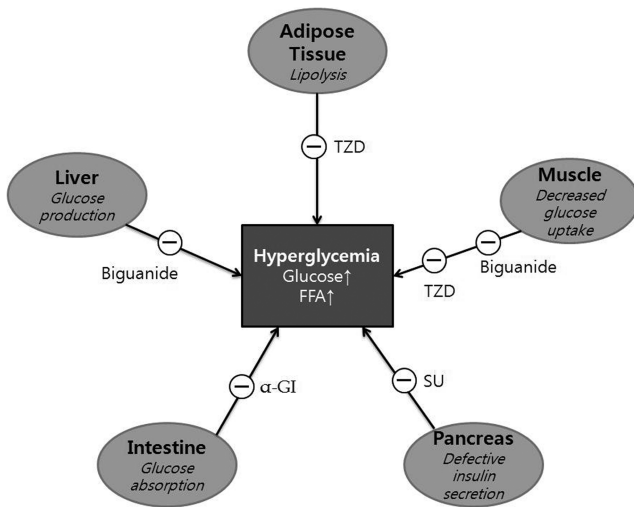


Fig 1. Pathophysiological basis of conventional diabetes drugs. TZD: Thiazolidinedione, α -GI: Alpha-Glucosidase Inhibitor, SU: Sulfonylurea.

다르며, 효과를 증진시키고 부작용을 감소시키기 위해 다른 종류의 약제가 혼합되어 사용되기도 한다(Fig. 1).

설폰요소제와 메글리티나이드제제는 췌장 베타세포에 존재하는 특이수용체에 결합하여 인슐린 분비를 촉진한다[31]. AMP-activated protein kinase(AMPK)의 활성을 높임으로써 간에서의 포도당생성을 억제 하고 인슐린의 감수성을 증가시킨다[22]. 또한 알파글루코시테이즈 억제제는 이당류 분해

효소인 알파글루코시테이즈를 억제함으로써 장관내에서 탄수화물의 흡수를 지연시키며 치아졸리딘디온제제는 PPAR- γ 에 결합하여 인슐린 감수성을 개선시킨다[21, 34].

치료제 개발의 연구 현황

앞서 설명한 기존의 약물들은 각기 부작용을 지니고 있다. 인슐린 주사제와 설폰요소제는 저혈당증의 위험이 있고 체중이 증가되기 쉬우며 metformin은 소화기 부작용이 있고 신기능에 장애가 있는 환자에게는 사용할 수 없으며, thiazolidinedione은 체중증가, 심부전, 골절 등을 유발할 수 있다. 이에 따라 부작용이 적고 효과는 높은 약물 개발을 위한 연구가 활발히 진행되었는데 인슐린 결핍 이외에도 인크레틴 호르몬의 감소 또한 제 2형 당뇨병을 유발시킨다는 것이 밝혀지면서 인크레틴 관련 약물들이 개발되기 시작하였다. 이 약물들은 혈당에 의존적으로 인슐린 분비를 촉진시키기 때문에 단독 사용시 저혈당이나 체중증가의 위험성이 적을 뿐만 아니라 췌장 베타 세포의 기능을 호전시킨다[17].

인크레틴은 위장관에서 분비되는 호르몬으로, 음식섭취 자극 후 신속하게 췌장 β 세포의 인슐린 분비를 촉진하여 식후의 급격한 혈당 상승을 억제하는 역할을 한다[28]. 대표적 인크레틴 호르몬으로는 GLP-1(glucagon-like peptide-1)과 GIP(glucose-dependent insulinotropic polypeptide)가 있다(Fig. 2). GLP-1은 허부 소장엔 존재하는 L-세포에서 분비되

Table 1. Pharmacological characteristics of conventional diabetes drugs.

| Drugs | Mechanism of action | Variety | Dose range | Side effects | Ref. |
|---|---|----------------|----------------|--|-------------|
| Sulfonylurea (SU) | SU binds to the receptor of KATP channel in pancreatic β cell closing the channel. Then the cell gets depolarized leading the influx of Ca^{2+} . Increased Ca^{2+} triggers exocytosis of insulin granule. | Tolbutamide | 250-3000 mg/d | Hypoglycemia, weight gain | [31, 37] |
| | | Tolazamide | 100-1000 mg/d | | |
| | | Chlorpropamide | 100-750 mg/d | | |
| | | Glipizide | 2.5-40 mg/d | | |
| | | Glyburide | 1.25-20 mg/d | | |
| | | Glimepiride | 1-8 mg/d | | |
| Biguanide | The specific mechanism is unclear. It seems biguanide activates AMP-activated protein kinase (AMPK) phosphorylation. Activated AMPK stimulates glucose uptake in muscle cells while it suppresses gluconeogenesis in liver. | Metformin | 1000-2550 mg/d | Nausea, vomiting, diarrhea, flatulence | [22, 24] |
| | | | | | |
| Meglitinide | Like SU, biguanide binds to the KATP channel in pancreatic β cell closing KATP channel. Then Ca^{2+} concentration gets higher triggering exocytosis of insulin granule | Nateglinide | 60-120 mg tid | Hypoglycemia, weight gain | [30, 44] |
| | | Repaglinide | 0.5-4 mg tid | | |
| Alpha-Glucosidase Inhibitor (α -GI) | α -GI acts as a competitive inhibitor of glucosidase, an enzyme which degrades disaccharides to monosaccharides. This impedes glucose uptake in small intestine suppressing rapid increase of blood glucose level after meals. | Acarbose | 25-100 mg tid | Flatulence, diarrhea, abdominal pain | [21, 51] |
| | | Miglitol | 25-100 mg tid | | |
| Thiazolidinedione (TZD) | TZD binds to the nuclear receptor of adipocytes regulating gene expressions and differentiation. Decreased TNF- α , FFA and increased adiponectin improve insulin resistance. | Pioglitazone | 15-45 mg/d | Edema, Weight gain | [3, 23, 34] |
| | | Rosiglitazone | 4-8 mg/d | | |

는 아미노산 30개 길이의 폴리펩티드이고 GIP는 아미노산 42개 길이의 폴리펩티드로 상부 소장의 K-세포에서 분비된다 [14]. GLP-1 은 글루카곤 분비를 억제하고 설치류에서는 베타세포의 신생과 증식을 촉진하며 세포사멸을 억제해 베타세포 양을 늘리는 효과가 있다는 것이 입증되었다[15, 43]. 하지만 혈중에 존재하는 DPP-4(dipeptidyl peptidase-4)가 GIP와 GLP-1의 N말단을 분해하여 이 호르몬들은 반감기가 1-2분으로 매우 짧다[14]. 이러한 문제를 극복하기 위해 DPP-4에 분해되지 않는 GLP-1 유사체와 DPP-4 억제제가 개발되었다.

GLP-1 유사체는 GLP-1 보다 GLP-1 수용체에 더 강하게 결합하고 DPP-4에 의해 분해되지 않아 반감기가 길다[3]. 현재 대표적으로 두 종류의 GLP-1 유사체가 있다. Lilly사에서 개발된 Exenatide는 Gila monster의 침샘에서 생성되며, GLP-1과 53%의 아미노산 상동성을 갖는다[3]. 하루에 두 번 피하주사 하며, 주로 식후 혈당을 감소시켜 당화혈색소를 0.8-1%로 낮춘다[36]. Exenatide는 5년여 간의 치료에서 별다른 문제점을 보이지 않았지만, 투약 초기에 30-50%의 환자가 메스꺼움과 구토 등의 증상을 보였다[3]. 급성 췌장염이 exenatide 치료 중 발생하였다는 보고가 있지만 당뇨병 자체가 급성 췌장염의 위험을 가지고 있어 exenatide의 부작용이라고 단정짓기에는 무리가 있다[5]. 다른 종류의 GLP-1 유사체로는 Novonodisk사에서 개발된 liraglutide가 있다. Liraglutide는 C-16 아실기가 GLP-1분자의 20번째 아미노산에 통합되어 알부민과 비공유결합을 하기 때문에 DPP-4에 의해 쉽게 분해되지 않는다. 따라서 사람에서 반감기는 11-15시간으로 길어 1일 1회 투여로 효과적이다[29]. Liraglutide는 피하주사하며 exenatide처럼 당화혈색소와 체중을 감소시킨다. Liraglutide와 exenatide는 체중을 감소시키는 효과는 비슷하지만, 26주 간의 비교에서 liraglutide가 당화혈색소를 낮추는 데 더 효과적인 것으로 드러났다[9].

또한 liraglutide는 부작용이 거의 없고 5-10%의 환자만이 매스꺼움 증상을 보였다[3].

DPP-4 억제제는 GLP-1의 불활성화를 막음으로써 GLP-1의 내생작용시간을 늘리고 작용 효과를 높인다[2, 4]. 또한 GLP-1을 증가시킬 뿐만 아니라 인슐린 분비 증가와 글루카곤 분비 감소에 따른 GIP 증가 효과도 가지고 있다[4]. DPP-4 억제제는 DPP-4의 촉매부위를 방해하는 작은 분자들이며 경구 복용된다. Sitagliptin은 2006년에 도입되었고 vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin이 그 뒤를 따랐다[1]. 이들 약제들은 단독으로 사용 될 때나 메트포민, 설 폰요소제, thiazolidinedione, 인슐린 등과의 병합 요법 모두에서 효과적이며 26-52주 간 복용한 결과 별다른 부작용이나 체중증가를 보이지 않았고 당화혈색소를 0.6-1.1% 감소시켰다[4]. 요약하면, 현재까지 수행된 많은 임상연구에 따르면 인크레틴에 기초한 치료는 혈당을 낮추는 데 효과적이고 체중증가나 저혈당증과 같은 부작용이 적어 안전한 치료라고 할 수 있겠다. 그러나, 이들 약제의 장기 투여에 대한 데이터는 적고 DPP-4는 인크레틴 뿐만 아니라 다른 여러 가지 펩티드 기질을 분해하기 때문에 향후 치료 응용에 대해 신중을 기해야 한다.

당뇨병 치료제 개발 전망

PPAR 표적 약물

Peroxisome proliferator activated receptor(PPAR)은 핵 내 수용체 전사인자의 하나이며 α , γ , δ 등 3개의 subunit이 있다. 활성화된 PPAR- α 는 중성지방을 감소시키고, PPAR- γ 는 인슐린 감수성을 증가시킴으로써 혈당을 낮추며, PPAR- δ 는 지방산의 대사를 촉진시킨다[41]. 기존 경구 치료제 중의 하나인 TZD제제는 PPAR γ 에 결합해 간, 지방조직, 근육 조직에서 인슐린 저항성을 개선시킨다. PPAR γ 은 주로 지방

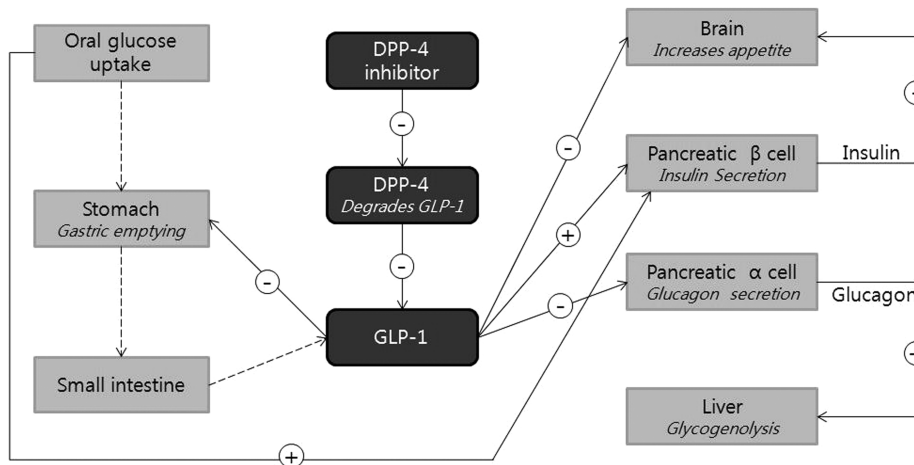


Fig 2. The mechanism of incretin hormones. The ingestion of food results in the release of GLP-1 (glucagon like peptide 1) which promotes insulin secretion while it blocks glucagon secretion, gastric emptying and increase of appetite. DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) degrades GLP-1 but DPP-4 inhibitors deter this expanding the plasma half-life of GLP-1.

조직에서 발견되어 지방세포의 분화에 관여하며 지방조직에서 포도당과 지방의 섭취, 저장을 조절하고 인슐린 감수성 증가와 관련이 있는 아디포넥틴의 생성도 조절 하는 것으로 보인다[34]. 하지만 2007년 대표적 TZD 약제였던 rosiglitazone이 심혈관 질환의 위험을 증가시킨다는 주장이 제기된 이후 많은 연구 결과가 뒤따랐고 유럽에서는 사용 중단이 선고되었다[20, 38, 45].

PPAR의 3개 subunit 중 두 개에 작용하는 약제들도 개발되었는데 그 중 PPAR- α/γ 이중 효능제가 주목 받아 왔다. 이는 PPAR- γ 활성화에 의한 혈당 강하 효과뿐만 아니라 PPAR- α 활성화에 의한 HDL(high density lipoprotein) 감소 효과도 있다[42]. Tesaglitazar와 Muraglitazar는 임상시험 결과 인슐린 감수성, 이상지질혈증 개선효과를 보였으나 각종 부작용과 안정성 문제로 개발이 중단되었다[8, 53]. PPAR- δ 의 심장 보호 효과가 보고 되면서 PPAR- α/δ , PPAR- γ/δ , PPAR- $\alpha/\gamma/\delta$ 효능제들도 개발되고 있다[55]. 최근 대사증후군 환자에게 PPAR- α/γ 이중 효능제를 사용한 결과 중성지방과 인슐린 저항성, 식전 혈당이 크게 감소했으며 HDL은 증가하였다는 임상 연구 결과가 발표되었다[10].

한편, PPAR- γ 의 인산화를 막음으로써 항당뇨 효과를 내는 약물이 개발되고있다. Scripps 연구소와 하버드 대학의 Dana-Farber 암센터의 합동 연구팀은 SR1664라고 명명된 약물은 기존 TZD 약물의 부작용은 없으면서도 충분한 항당뇨 효과를 낼 수 있다고 밝혔다[12]. 동일 연구팀은 PPAR γ 의 273번 세린기가 Cyclin-dependent kinase 5(Cdk5)에 의해 인산화되면 인슐린 저항성이 유발된다고 밝힌 바 있다[11]. 이 약물은 기존 TZD 제제처럼 PPAR γ 에 결합하여 지방세포 분화나 각종 유전자 발현을 조절하는 것이 아니라, Cdk5에 의한 PPAR γ 의 인산화를 억제하여 항당뇨 효과를 발생시킨다[12]. 또한 쥐를 대상으로 한 실험에서 체액저류(fluid retention)나 뼈 형성 방해 등과 같은 기존 TZD 약물의 부작용도 나타나지 않았다[12]. 적은 부작용과 높은 효과 때문에 앞으로 SR1664처럼 Cdk5 매개 PPAR γ 인산화를 특이적으로 차단하는 기작의 약물들이 개발될 것으로 보인다[39].

개인화된 치료(Personalized Treatment)

대부분의 경우, 환자들은 인크레틴을 기초로 한 치료에 반응하여 당화혈색소가 목표치인 7% 미만에 다다르지만 모든 환자들이 치료에 반응하는 것은 아니다. 따라서 어떤 요인이 인크레틴 치료제의 효과 유무를 결정짓는지 파악하는 것이 중요하지만 아직 광범위하게 연구되지 않은 상태다. 기본적인(baseline) 당화혈색소가 높은 환자 일수록 인크레틴 치료제의 효과가 더 높은 것으로 보이며 BMI, 성별, 당뇨 발병 기간 등은 치료제에 따른 반응성과 별다른 연관성이 없다[3]. 인크레틴을 기초로 한 치료는 랭게르한스섬의 기능에 우선적으로 작용하기 때문에 랭게르한스섬의 기능에 장애가

클수록 치료제에 대한 감응성이 작을 것이라 예측할 수 있다. 하지만 예측하는 것과는 반대로 랭게르한스섬이 제대로 기능을 못할수록 여기에 초점을 맞춘 치료에 반응하기가 쉽다. Sitagliptin 임상시험의 메타 분석에서 HOMA-B index나 proinsulin/insulin비와 같은 베타 세포기능의 간접적인 측정이 이를 보여주었지만 이것이 인크레틴을 기초로 한 치료의 일반적인 현상으로 규정하기 위해서는 더욱 적절한 측정이 필요하다[54].

환자의 연령 또한 인크레틴 치료제 감응성에 영향을 미치는 것으로 보인다. 2년 간 메트포민과 DPP-4억제제인 vildagliptin이 병행되어 사용되었을 때 나이가 많을수록 더 높은 반응성을 보인다는 것이 증명되었다[35]. 이 연구는 vildagliptin이 glimepiride보다 더 높은 지속성을 보인다는 것과 나이가 인크레틴 치료제 지속성의 독립적인 예측변수라는 것을 밝혔다[35]. 왜 나이가 지속성의 예측변수가 될 수 있는지 명확히 밝혀지지 않았지만 노인들이 혈당조절을 위해 식후의 고혈당에 많이 의존하는 것과 연관된 것으로 보인다[3].

GLP-1 수용체의 민감성과 감수성은 인크레틴 치료에 대한 반응성과 직접적인 연관이 있기 때문에 GLP-1수용체나 신호전달에 문제가 있는 환자들은 인크레틴 치료에 감수성이 낮다[5]. 따라서 인크레틴 치료에 대한 환자별 적합성을 판단하는 검사가 개발 될 수 있을 것이다. 이 관점에서, 이상 TCF7L2(transcription factor 7-like 2) 유전자 보유자들에게 GLP-1을 정맥 주사 하였을 때, 인슐린 분비에 문제를 보였다는 점은 주목할 만하다[47]. 유사한 경우로, WFS1 (Wolfram syndrome 1) 유전자에 이상이 있는 피실험자들은 GLP-1 수용체의 신호전달에 장애가 있어 GLP-1 주사에도 불구하고 인슐린 분비에 결함을 보였다[46]. TCF7L2 나 WFS1 유전자의 돌연변이가 인크레틴 치료의 효과를 없애는지는 아직 알 수 없지만, 만약 그렇다면 환자 개개인에 대한 치료 적합성 검사의 방법이 될 수 있을 것이다[3]. 하지만 인크레틴을 기초로 한 치료의 개인화가 실현되기까지는 많은 시간이 걸릴 것으로 보인다[57].

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported by the Converging Research Center Program through the Ministry of Education, Science and Technology (No.2011K000853).

REFERENCES

1. Abbatecola, A. M., S. Maggi, and G. Paolisso. 2008. New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly: Role of incretin therapies. *Drugs Aging*. **25**: 913-925.
2. Ahrén, B. and J. Foley. 2008. The islet enhancer vildagliptin: Mechanisms of improved glucose metabolism. *Int. J. Clin.*

- Pract.* **62**: 8-14.
3. Ahren, B. 2011. The future of incretin-based therapy: Novel avenues-novel targets. *Diabetes, Obes. Metab.* **13**: 158-166.
 4. Ahren, B. 2009. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin - diabetes control and potential adverse events. *Best Pract. Res. Clin. Endoc. Metab.* **23**: 487-498.
 5. Ahren, B. 2011. GLP-1 for type 2 diabetes. *Exp. Cell Res.* **317**: 1239-1245.
 6. Atkins, R. C. 2005. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int.* **67**: S14-S18.
 7. Bagust, A. and S. Beale. 2003. Deteriorating beta-cell function in type 2 diabetes: A long-term model. *QJM.* **96**: 281-288.
 8. Buse, J. B., C. J. Rubin, R. Frederich, K. Viraswami-Appanna, K. C. Lin, R. Montoro, G. Shockey, and J. A. Davidson. 2005. Muraglitazar, a dual ([alpha]/[gamma]) PPAR activator: A randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week monotherapy trial in adult patients with type 2 diabetes. *Clin. Ther.* **27**: 1181-1195.
 9. Buse, J. B., J. Rosenstock, G. Sesti, W. E. Schmidt, E. Montanya, J. H. Brett, M. Zychma, and L. Blonde. 2009. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: A 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *J. Lancet.* **374**: 39-47.
 10. Cariou, B., Y. Zaïr, B. Staels, and E. Bruckert. 2011. Effects of the new dual PPAR α/δ agonist GFT505 on lipid and glucose homeostasis in abdominally obese patients with combined dyslipidemia or impaired glucose metabolism. *Diabetes Care* **34**: 2008-2014.
 11. Choi, J. H., A. S. Banks, J. L. Estall, S. Kajimura, P. Boström, D. Laznik, J. L. Ruas, M. J. Chalmers, T. M. Kamenecka, and M. Blüher. 2010. Anti-diabetic drugs inhibit obesity-linked phosphorylation of PPAR [ggr] by Cdk5. *Nature* **466**: 451-456.
 12. Choi, J. H., A. S. Banks, T. M. Kamenecka, S. A. Busby, M. J. Chalmers, N. Kumar, D. S. Kuruvilla, Y. Shin, Y. He, and J. B. Bruning. 2011. Antidiabetic actions of a non-agonist PPAR [ggr] ligand blocking Cdk5-mediated phosphorylation. *Nature* **477**: 477-481.
 13. Congdon, N. G., D. S. Friedman, and T. Lietman. 2003. Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA, J. Am. Med. Assoc.* **290**: 2057-2060.
 14. Drucker, D. J. and M. A. Nauck. 2006. The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *J. Lancet.* **368**: 1696-1705.
 15. Dunning, B., J. Foley, and B. Ahrén. 2005. Alpha cell function in health and disease: Influence of glucagon-like peptide-1. *Diabetologia* **48**: 1700-1713.
 16. Flegal, K. M., M. D. Carroll, C. L. Ogden, and L. R. Curtin. 2010. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **303**: 235-241.
 17. Gilbert, M. P. and R. E. Pratley. 2009. Efficacy and safety of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur. J. Intern. Med.* **20**: S309-S318.
 18. Gomis, R., R. M. Espadero, R. Jones, H. Woerle, and K. Dugi. 2011. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obes. Metab.* **13**: 653-661.
 19. Gregg, E. W., B. L. Cadwell, Y. J. Cheng, C. C. Cowie, D. E. Williams, L. Geiss, M. M. Engelgau, and F. Vinicor. 2004. Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabetes according to obesity levels in the US. *Diabetes Care* **27**: 2806-2812.
 20. Home, P. D., S. J. Pocock, H. Beck-Nielsen, P. S. Curtis, R. Gomis, M. Hanefeld, N. P. Jones, M. Komajda, and J. J. V. McMurray. 2009. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): A multicentre, randomised, open-label trial. *J. Lancet.* **373**: 2125-2135.
 21. Hong, E. G. 2011. Drug therapy of elderly diabetic patients. *Korean J. Med.* **80**: 635-642.
 22. Hundal, R. S., M. Krssak, S. Dufour, D. Laurent, V. Lebon, V. Chandramouli, S. E. Inzucchi, W. C. Schumann, K. F. Petersen, and B. R. Landau. 2000. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* **49**: 2063-2069.
 23. Kahn, S. E., B. Zinman, J. M. Lachin, S. M. Haffner, W. H. Herman, R. R. Holman, B. G. Kravitz, D. Yu, M. A. Heise, and R. P. Aftning. 2008. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **31**: 845-851.
 24. Kecskemeti, V., Z. Bagi, P. Pacher, I. Posa, E. Kocsis, and K. M. Zs. 2002. New trends in the development of oral anti-diabetic drugs. *Curr. Med. Chem.* **9**: 53-71.
 25. Kim, J. H. and M. -. Lee. 2009. Incretin-based combination therapy in type 2 diabetes mellitus RID C-9606-2011. *J. Korean Med. Assoc.* **52**: 1030-1036.
 26. Kim, S. G. and D. S. Choi. 2008. The present state of diabetes mellitus in Korea. *J. Korean Med. Assoc.* **51**: 791-798.
 27. King, H., R. E. Aubert, and W. H. Herman. 1998. Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* **21**: 1414-1431.
 28. Knop, F. K., T. Vilsboll, and J. J. Holst. 2009. Incretin-based therapy of type 2 diabetes mellitus. *Curr. Protein Pept. Sci.* **10**: 46-55.
 29. Knudsen, L. 2010. Liraglutide: The therapeutic promise from animal models. *Int. J. Clin. Pract.* **64**: 4-11.
 30. Kokil, G. R., P. V. Rewatkar, A. Verma, S. Thareja, and S. R. Naik. 2010. Pharmacology and chemistry of diabetes mellitus and antidiabetic drugs: A critical review. *Curr. Med. Chem.* **17**: 4405-4423.
 31. Lebovitz, H. 1999. Insulin secretagogues: Old and new. *Diabetes Rev.* **7**: 139-153.
 32. Lipscombe, L. L. and J. E. Hux. 2007. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: A population-based study. *J. Lancet.* **369**: 750-756.

33. Luo, J. and F. B. Hu. 2002. Time trends of obesity in pre-school children in china from 1989 to 1997. *Int. J. Obes.* **26**: 553-558.
34. Masana Marin, L. and R. Gomis Barbera. 2002. Thiazolidinones: Drugs for cardiovascular prevention. *Med. Clin. (Barc)*. **118**: 585-586.
35. Matthews, D., S. Dejager, B. Ahren, V. Fonseca, E. Ferrannini, A. Couturier, J. Foley, and B. Zinman. 2010. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: Results from a 2-year study. *Diabetes, Obes. Metab.* **12**: 780-789.
36. Nelson, P., T. Poon, X. Guan, C. Schnabel, M. Wintle, and M. Fineman. 2007. The incretin mimetic exenatide as a monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* **9**: 317-326.
37. Nguyen, Q. 2008. Evaluation and management of diabetes mellitus. *Am Health and Drug Benefits.* **1**: 39-48.
38. Nissen, S. E. and K. Wolski. 2007. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.* **356**: 2457-2471.
39. Norris, A. W. and C. D. Sigmund. 2012. A second chance for a PPAR γ targeted therapy? *Circ. Res.* **110**: 8-11.
40. Oh, I. H., S. J. Yoon, and E. J. Kim. 2011. The burden of disease in korea. *J. Korean Med. Assoc.* **54**: 646-652.
41. Paton, C. M. and J. M. Ntambi. 2009. Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase. *Endocrinol. Metab.* **297**: E28-E37.
42. Pavankumar, V. V., C. Vinu, R. Mullangi, and N. R. Srinivas. 2007. Preclinical pharmacokinetics and interspecies scaling of ragaglitazar, a novel biliary excreted PPAR dual activator. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **32**: 29-37.
43. Perfetti, R. and H. Hui. 2004. The role of GLP-1 in the life and death of pancreatic beta cells. *Horm. Metab. Res.* **36**: 804-810.
44. Porte Jr, D. 2001. Clinical importance of insulin secretion and its interaction with insulin resistance in the treatment of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Diabetes Metab. Res.* **17**: 181-188.
45. Punthakee, Z., J. Bosch, G. Dagenais, R. Diaz, R. Holman, J. L. Probstfield, A. Ramachandran, M. C. Riddle, L. E. Ryden, B. Zinman, R. Afzal, S. Yusuf, H. C. Gerstein, and TIDE Trial Investigators. 2012. Design, history and results of the thiazolidinedione intervention with vitamin D evaluation (TIDE) randomised controlled trial. *Diabetologia* **55**: 36-45.
46. Schäfer, S., K. Müssig, H. Staiger, F. Machicao, N. Stefan, B. Gallwitz, H. Häring, and A. Fritsche. 2009. A common genetic variant in WFS1 determines impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion. *Diabetologia* **52**: 1075-1082.
47. Schäfer, S., O. Tschritter, F. Machicao, C. Thamer, N. Stefan, B. Gallwitz, J. Holst, J. Dekker, L. t'Hart, and G. Nijpels. 2007. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia* **50**: 2443-2450.
48. Shulman, G. I. 2000. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* **106**: 171-176.
49. Sun, K., C. M. Kusminski, and P. E. Scherer. 2011. Adipose tissue remodeling and obesity. *J. Clin. Invest.* **121**: 2094-2101.
50. Tavani, A., M. Bertuzzi, S. Gallus, E. Negri, and C. La Vecchia. 2002. Diabetes mellitus as a contributor to the risk of acute myocardial infarction. *J. Clin. Epidemiol.* **55**: 1082-1087.
51. Truscheit, E., I. Hillebrand, B. Junge, L. Müller, W. Puls, and D. Schmidt. 1988. Microbial alpha-glucosidase inhibitors: Chemistry, biochemistry and therapeutic potential. *Prog. Clin. Biochem. Med.* **7**: 17-99.
52. Wild, S. H., G. Roglic, A. Green, R. Sicree, and H. King. 2004. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* **27**: 2569-2569.
53. Wilding, J. P. H., I. Gause-Nilsson, and A. Persson. 2007. Tesaglitazar, as add-on therapy to sulphonylurea, dose-dependently improves glucose and lipid abnormalities in patients with type 2 diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res.* **4**: 194-203.
54. Williams-Herman, D., A. Swern, M. Davies, H. Katzeff, and P. Stein. 2008. In patients with type 2 diabetes, sitagliptin effectively lowers A1c regardless of patient age, gender, or body mass index. *Diabetes* **57**: A148-A148.
55. Zhao, G., A. J. Souers, M. Voorbach, H. D. Falls, B. Droz, S. Brodjian, Y. Y. Lau, R. R. Iyengar, J. Gao, and A. S. Judd. 2008. Validation of diacyl glycerolacyltransferase I as a novel target for the treatment of obesity and dyslipidemia using a potent and selective small molecule inhibitor. *J. Med. Chem.* **51**: 380-383.
56. Zimmet, P., K. G. Alberti, and J. Shaw. 2001. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* **414**: 782-787.
57. Zolotov, S., D. B. Yosef, N. D. Rische, Y. Yesha, and E. Karnieli. 2011. Metabolic profiling in personalized medicine: Bridging the gap between knowledge and clinical practice in type 2 diabetes. *Pers. Med.* **8**: 445-456.