

# 치매 예방을 위한 혈당강하제의 작용기전 및 효과에 대한 고찰

김세진, 박태은<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>우석대학교 약학대학

(2024년 4월 26일 접수 · 2024년 4월 30일 수정 · 2024년 5월 7일 승인)

## Review of the Mechanisms of action and Effects of Antidiabetic Agents in the Prevention of Dementia

Sejin Kim and Tae Eun Park<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Woosuk University

(Received April 26, 2024 · Revised April 30, 2024 · Accepted May 7, 2024)

### ABSTRACT

#### Keywords:

type 2 diabetes

dementia

Alzheimer's disease

vascular dementia

hypoglycemic agents

Micro-learning is an easy-to-consume, bite-size content that is short within 5-7 minutes and has the characteristic that feedback from learning is instantaneous. Micro-learning is attracting attention as an untact education suitable for our society starting from COVID-19. This study investigated the trends in micro-learning education in our society by using 288,239 social data for 10 years from 2011 to 2021, which serves as a proxy indicator for identifying trends in our society. Micro-learning, Bite-sized learning, and microcontents were used as topic keywords for micro-learning. As a result of micro-learning trend analysis, interest in micro-learning began to show a significant amount of buzz after 2015, and from the time COVID-19 landed in Korea in February 2020, the amount of buzz increased sharply to 4.9 times in online cafes, 2.3 times in news, and 2.8 times in blogs compared to before COVID-19, and the buzzword also showed different patterns by period. In this study, we analyzed the micro-learning trends of our society by analyzing keywords through morphological analysis with a Natural Language Analysis (NLP) technique.

### 서 론

치매는 정상적으로 성숙한 뇌가 후천적인 요인으로 인해 손상되어 인지기능과 고등정신기능이 저하되는 임상증후군이다.<sup>1)</sup> 국제보건기구(World Health Organization, WHO)에 따르면 현재 전 세계적으로 5,500만명이 넘는 사람들이 치매를 앓고 있으며 매년 약 1,000만건의 새로운 사례가 발생하고 있다.<sup>2)</sup> 치매를 일으키는 원인질환으로 약 80가지 이상 보고되었으나, 그 중에서 알츠하이머병, 혈관성 치매 및 루이체 치매가 3대 주요 치매로 일컬어진다.<sup>1)</sup> 이 중에서 알

츠하이머병이 전체 사례의 60~70%에 달한다.<sup>2)</sup> 우리나라의 경우 전국 60세 이상과 65세 이상 노인인구 중 추정 치매 환자수는 2020년에 각각 약 86만명, 84만명이었고, 추정 치매 유병률은 각각 7.23%, 10.33%였다. 치매 유형은 2020년 기준 알츠하이머병이 약 75.5%로 가장 흔했고, 기타 유형의 치매(15.8%), 혈관성 치매(8.6%) 순이었다. 2020년에 총 10,641명이 치매로 인해 사망하였고 그중 알츠하이머병은 14.7%, 혈관성 치매는 0.8%였다.<sup>3)</sup>

알츠하이머병은 베타 아밀로이드( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ ) 단백질로 형성된 노인판(senile plaque)이 신경세포 밖에 축적되고

\*Corresponding author: Tae Eun Park, College of Pharmacy, Woosuk University 443 Samnye-ro, Samnye-eup Wanju-gun Jeollabuk-do, 55338, Republic of Korea

Tel: +82-63-290-1572, Fax: +82-63-290-1561, E-mail: tpark@woosuk.ac.kr

타우(tau) 단백질로 구성된 신경원섬유매듭(neurofibrillary tangle)이 신경세포 안에서 증가하여 결과적으로 뇌의 위축 및 기능 상실이 발생하는 것으로 이해되고 있다.<sup>4,5)</sup> 이에 반해 혈관성 치매는 뇌혈관 질환으로 인해 발생한다.<sup>4)</sup> 알츠하이머병은 초기부터 지남력, 기억력, 이름대기 및 시공간 지각 능력의 손상이 심하지만, 혈관성 치매는 주의력, 집행력, 계획 또는 조절 능력과 같은 전두엽 기능이 먼저 손상된다. 또한, 알츠하이머병은 후향 기억상실(retrograde amnesia)이 특징적으로 나타나 기억회상(memory recall)과 재인(recognition) 능력이 심하게 저하되지만, 혈관성 치매는 상대적으로 재인능력이 손상되지 않아 도움이 있는 경우 기억을 잘 할 수 있다.<sup>6)</sup>

2형당뇨병은 치매의 독립적인 위험요인으로 알츠하이머병과 혈관성 치매의 위험을 각각 1.5~2배, 2~3배 증가시키는 것으로 보고되었다.<sup>6)</sup> 만성적인 인슐린 저항성으로 인해 유발되는 고인슐린혈증은 베타 아밀로이드 단백질을 분해하는 인슐린분해효소와 인슐린이 경쟁하게 하여 베타 아밀로이드 단백질의 축적을 일으킨다.<sup>4)</sup> 또한, 염증반응과 밀접한 관계가 있는 2형당뇨병은 동맥경화의 원인으로 뇌졸중과 그로 인한 혈관성 치매의 위험을 높인다.<sup>6)</sup> 2형당뇨병에서 나타나는 인지적 변화는 주로 학습과 기억, 정신적 유연성과 인지 속도에 영향을 미치며, 2형당뇨병을 가진 노인의 경우 인지 감소 속도가 가속화된다.<sup>7)</sup> 그러므로 여러 학회에서는 인지장애를 혈당조절과 함께 고려해야 하는 중요한 요소로 인식하고 있다.<sup>4)</sup> 최근 치매 위험에 대한 2형당뇨병 치료약물의 영향을 평가하는 다양한 연구가 진행되고 있다. 이 종설은 치매예방에 도움이 되는 것으로 유추되는 일부 혈당강하제의 기전과 효능에 대하여 알아보려 한다.

## 비강 내 인슐린

인슐린은 뇌에서 감정, 인식 및 보상을 기반으로 한 행동 조절에 중요한 회로에서 영양공급과 보상행동을 조절하는 핵심적인 역할을 한다.<sup>8)</sup> 인슐린은 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 소단위체의 인산화를 향상시키고,  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) 수용체의 발현을 자극함으로써 해마의 능력을 조절하여 학습과 기억에 영향을 미친다.<sup>9,10)</sup> 또한 뇌에서 미토콘드리아의 생합성, 형태 및 기능을 조절할 수 있으며, 이에 따라 신진대사와 뇌의 인지기능을 조절할 수 있다.<sup>11)</sup> 하지만 인슐린의 신호전달에 장애가 발생하면 타우 단백질의 과인산화를 일으킬 수 있는 다른 인산화효소가 활성화되며, 이를 통해 산화스트레스가 증가하여 점진적으로 알츠하이머병이 발생할 수 있다.<sup>12-14)</sup>

중추신경계 내 인슐린을 증가시키기 위해 인슐린을 전신적으로 투여하는 방법은 오랫동안 고려되어 왔다. 하지만 인슐린을 전신적으로 투여했을 때 혈당 농도가 특정 임계값 이하로 감소하면 인지기능이 저하될 수밖에 없고, 뇌 기능에 영향을 미칠 수 있다.<sup>15-17)</sup> 이를 극복하고자 인슐린을 비강 내에 투여하는 방법이 연구되었다. 여러 연구에 따르면 비강 내로 투여된 인슐린은 투여 후 1시간 이내에 혈액-뇌 장벽을 우회하여 중추신경계에 도달하고, 누적 용량이 약 200 IU를 초과할 때에만 cortisol 및 성장호르몬 증가와 같은 부작용을 유발한다.<sup>18-20)</sup> 또한 비강 내 투여는 인슐린의 초회통과를 최소화하여 반감기를 연장시킨다.<sup>21)</sup> 최근 한 2상 임상연구에 따르면 12개월 동안 위약군과 비교하여 비강 내 인슐린 투여군에서 뇌척수액의 interferon- $\gamma$ 와 cotaxin이 더 증가하였고 interleukin-6이 더 감소하였다. 또한 비강 내 인슐린 투여군과 위약군은 뇌척수액의 면역, 염증 및 혈관 지표의 변화와 인지, 뇌 부피, 베타 아밀로이드 및 타우 단백질 농도의 변화 사이에 매우 다른 연관성을 보여주었다. 결과적으로 이 연구는 비강 내 인슐린 투여가 알츠하이머병에서 볼 수 있는 염증 및 면역 관련 지표의 진행을 변화시킬 수 있음을 시사하였다.<sup>22)</sup>

최근 임상연구를 통해 비강 내 인슐린 투여의 치료효과 및 안전성이 평가되었다. 2014년에서 2018년 사이에 진행된 한 2/3상 임상연구는 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 20점 이상, 0.5 또는 1의 임상치매 등급(Clinical Dementia Rating, CDR) 및 경미한 기억상실성 인지장애 또는 알츠하이머병 진단을 받은 55~85세의 성인을 포함하였다. 참가자들은 12개월 동안 매일 40 IU의 속효성 인슐린(regular insulin) 또는 위약을 투여받았고, 이후 6개월의 공개연구(open-label study) 기간이 이어졌다. 인슐린은 2개의 장치로 비강 내 투여되었다. 처음에는 알츠하이머병 환자에 대한 선행연구(pilot study) 및 기타 연구에 사용되었던 장치를 사용하였는데, 이 연구를 위해 장치에 타이머를 추가하였다. 그러나 일부 기기에서 타이머가 오작동하여 기기를 교체하는 데 많은 인력과 시간이 들어 다른 장치로 교체하였다. 두 번째 기기는 알츠하이머병 환자에게 사용된 적은 없지만 코에서 뇌로의 전달을 위한 주요 경로로 생각되는 후열(olfactory cleft)에 특정 용량의 인슐린을 전달하는 능력이 이미 입증되었다. 이 장치는 스위치를 눌렀을 때 전자적 도움 없이 코끝을 통해 정량의 인슐린을 분사하기 위해 액체 히드로플루오로알칸(hydrofluoroalkane) 추진제를 사용하였다. 연구 결과에 따르면 12개월 동안 비강 내 인슐린 치료로 인지적 또는 기능적 효과가 관찰되지 않았다.<sup>23)</sup> 하지만 이는 연구 중간에 장치를 변경해야 했던

점과 두 번째 장치가 알츠하이머병 환자에서는 사용된 적이 없어 결과해석이 어려웠던 점으로 인해 발생했을 수 있다. 다른 2상 임상연구는 Impel NeuroPharma I109 Precision Olfactory Delivery (PODR) 라는 장치를 사용하여 기억장애를 가진 참가자에게 글루리신(glutisine) 20 IU 1일 2회 또는 위약을 비강 내 투여하였다. 비강 내 글루리신은 상대적으로 안전하고 내약성이 좋았으며 혈당이나 인슐린 수치에 지속적인 영향을 미치지 않았으나 인지, 기능 또는 기분에 대한 비강 내 글루리신의 강화효과는 관찰되지 않았다.<sup>24)</sup> 하지만 연구에 포함된 참가자가 35명으로 매우 적었기 때문에 유의성이 관찰되지 않았을 수 있다. 따라서 비강 내 인슐린 투여의 효과를 더 명확하게 파악하기 위해서는 적절한 수의 참가자를 포함하고 신뢰성 있는 투여 기기를 사용하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

### Thiazolidinediones (TZDs)

TZD 계열의 2형당뇨병 치료약물인 rosiglitazone과 pioglitazone은 핵수용체인 peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR)의 감마( $\gamma$ ) 동형체를 활성화하여 포도당과 지질 대사 및 에너지 균형과 관련된 지단백질 리파아제, 지방산 수송 단백질, 지방세포 지방산 결합 단백질, fatty acyl-CoA 합성 효소, 말산 효소, 글루코키나아제 및 포도당수송체 유형 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) 관련 유전자의 전사를 변형한다. 이를 통해 TZD는 지방조직, 근육 및 간에서 인슐린 저항성을 감소시킨다.<sup>25)</sup> 하지만 PPAR- $\gamma$  작용제는 혈당강하뿐만 아니라 베타 아밀로이드 및 타우 단백질 축적을 감소시키고, 신경염증을 억제하며, 기억장애를 개선한다.<sup>26)</sup> 이와 관련된 작용기전으로는 강화된 NF- $\kappa$ B 및 p38 활성화, 전염증성 사이토카인인 IL-1, IL-6 및 TNF- $\alpha$ 의 조절, 베타 아밀로이드 단백질 생성 억제, mitoNEET과 같은 미토콘드리아 단백질 수치 변화, CDK5 및 JNK와 같은 단백질 키나아제의 조절, ROS 및 MDA 수치와 항산화 단백질인 TRX1 및 PON2 수치의 조절, 갑상선 호르몬 수용체의 발현 증가가 있다.<sup>27)</sup> 하지만 PPAR- $\gamma$  작용제는 혈액-뇌 장벽 투과성이 좋지 않아 뇌에서 생체이용률이 부적절하여 고용량을 장기간 투여해야 하며, 이는 체중 증가, 간손상 및 심부전과 같은 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다.<sup>26)</sup>

대만에서 국민건강보험 연구데이터베이스를 사용하여 5,048쌍의 한 번도 rosiglitazone을 복용하지 않은 사람과 한 번이라도 복용한 사람을 대상으로 치매 위험에 대한 rosiglitazone의 영향을 환자-대조군 연구를 통해 평가하였다. 하지만 이 연구에서 rosiglitazone은 치매의 위험을 증가

시키지도 감소시키지도 않았다.<sup>28)</sup> 이미 2010년에 발표되었던 한 3상 임상연구에서 693명의 참가자를 대상으로 경증-중등도 알츠하이머병에서 rosiglitazone의 유효성과 안전성을 평가하였는데 인지 또는 전반적인 기능에 대한 rosiglitazone의 유효성은 관찰되지 않았다. 따라서 최근에는 rosiglitazone보다 pioglitazone에 대한 연구가 더 활발하게 진행되고 있다.<sup>29)</sup>

대만에서 2000~2011년 사이에 안정적으로 metformin을 복용하며 2차 혈당강하제 투여 전 치매가 없었던 총 204,323명의 18세 이상 성인을 포함한 국민건강보험 연구데이터베이스를 사용하여 후향적 코호트 연구를 수행하였다. 65세 이상 성인 중 metformin과 pioglitazone을 복용한 사람은 metformin과 sulfonylurea를 복용한 사람에 비해 치매 위험이 유의하게 낮았고(hazard ratio [HR] 0.56, 95% confidence interval [CI] 0.34-0.93), 다른 metformin 기반 병용요법(예: metformin + acarbose, metformin + meglitinide, metformin + insulin 또는 metformin + dipeptidyl peptidase 4 [DDP4] inhibitors)을 받은 사람에 비해서도 치매 위험이 낮았으나 이 결과는 유의하지 않았다. 18세 이상의 성인 중 pioglitazone을 복용하는 사람들은 다른 2차 혈당강하제를 복용하는 사람들에 비해 치매 위험이 감소하였다. 또한 metformin을 rosiglitazone과 병용하는 것보다 pioglitazone을 병용하는 경우 치매 발생률이 더 낮게 보고되었다. 결과적으로 이 연구결과에 따라 metformin에 이어 pioglitazone을 2차 혈당강하제로 사용하는 것은 2형당뇨병 환자의 치매 위험을 감소시킬 수 있을 것으로 기대되었다.<sup>30)</sup> 최근 대만에서 국민건강보험 연구데이터베이스를 사용한 또 다른 후향적 코호트 연구결과가 발표되었다. 이 연구는 2005년부터 2013년까지 치료 중인 65세 이상 2형당뇨병 환자 191,937명을 식별하여 65세 이후 첫 외래 방문일 이전 3개월 동안 pioglitazone 또는 다른 경구 혈당강하제 투여 여부에 따라 두 군으로 분류하였다. Pioglitazone 사용은 미사용에 비해 주요 진행성 심혈관 사건(2.76% vs. 3.03%, HR 0.91, 95% CI 0.87-0.95) 및 새롭게 진단된 치매(1.32% vs. 1.46%, HR 0.91, 95% CI 0.84-0.98)의 비율이 유의하게 낮았으나 새롭게 진단된 골절(5.37% vs. 4.47%, HR 1.24, 95% CI 1.19-1.28)의 비율은 유의하게 높았다.<sup>31)</sup>

국내에서도 국민건강보험 청구자료를 사용하여 후향적 코호트 연구가 실시되었는데 2형당뇨병이 발병하기 전 허혈성 심장질환 또는 뇌졸중 병력이 있는 환자에서 치매의 위험을 평가하였다. 이 연구 결과에 따르면 pioglitazone 사용은 미사용에 비해 치매 위험감소와 유의한 관련이 있었으며(adjusted HR [aHR] 0.84, 95% CI 0.75-0.95), 치매 위



험감소는 2형당뇨병 발병 전 허혈성 심장질환(aHR 0.46, 95% CI 0.24-0.9) 또는 뇌졸중(aHR 0.57, 95% CI 0.38-0.86) 병력이 있는 환자에서 유의하게 더 컸다. 또한 pioglitazone 사용으로 뇌졸중 발병률도 감소하였다(aHR 0.81, 95% CI 0.66-1). 그러나 pioglitazone 사용 중 뇌졸중이 발생했을 때 이로 인한 치매 위험감소는 관찰되지 않았다. 따라서 이 연구는 2형당뇨병 환자의 치매를 예방하기 위해 환자 맞춤 요법을 적용하여 pioglitazone을 적절히 사용하는 것을 권고하였다.<sup>32)</sup>

최근 호주, 독일, 스위스, 영국 및 미국에서 지역사회에 거주하는 65~83세 사이의 인지적으로 건강한 3,494명의 참가자를 포함한 3상 임상연구를 통해 인지장애 지연에 대한 pioglitazone의 유효성 및 안전성이 평가되었다. 이 연구에서는 유전학 기반 바이오마커 위험 알고리즘을 사용하여 참가자를 알츠하이머병에 대한 고위험군 또는 저위험군으로 분류하였다. 고위험군은 서방형 pioglitazone 0.8 mg을 1일 1회 또는 위약을 투여받았고, 저위험군은 모두 위약을 투여받았다. 원래 5년 동안 연구를 진행할 예정이었으나 2018년에 무용성 평가(futility analysis)에 실패하여 연구가 종료되었다. 약 2년 동안 진행된 연구의 결과에 따르면 위약을 투여받은 저위험군과 고위험군을 비교한 경우 저위험군보다 고위험군에서 알츠하이머병으로 인한 경미한 인지장애가 유의하게 더 많았다(3.3% vs. 1%, HR 3.26, 99% CI 0.85-12.45,  $p=0.023$ ). 위약을 투여받은 고위험군은 pioglitazone을 투여받은 고위험군보다 알츠하이머병으로 인한 경미한 인지장애가 더 많았으나 유의한 차이를 보이지 않았다. 결론적으로 이 연구에서 pioglitazone은 경미한 인지장애의 발병을 지연시키지 않았다. 그러나 연구 참가자의 교육수준이 높았으며 심혈관 위험요소가 거의 없었는데 이 두 가지 요소는 알츠하이머병의 위험을 감소시키는 것으로 이미 알려져 있다. 그리고 추적기간이 짧아서 경미한 인지장애 사건을 발견하지 못하였을 수도 있다.<sup>33)</sup>

여전히 치매예방에 대한 pioglitazone의 유효성이 명확하지 않은 가운데 최근 한 연구는 pioglitazone이 2형당뇨병 환자에서 오히려 알츠하이머병의 위험을 증가시킨다는 결과를 보고하였다. 대만의 국민건강보험 연구데이터베이스를 사용한 이 연구에서 알츠하이머병 발병위험이 미사용보다 pioglitazone 사용 시 유의하게 높았다(aHR 1.584, 95% CI 1.203-1.967,  $p<0.05$ ). 그리고 인슐린과 pioglitazone을 둘 다 복용하지 않은 환자와 비교하였을 때, 인슐린과 pioglitazone을 병용한 환자(aHR 2.004, 95% CI 1.702-2.498,  $p<0.05$ ), pioglitazone을 단독복용한 환자(aHR 1.596, 95% CI 1.398-1.803,  $p<0.05$ ) 및 인슐린을 단독투여한 환자(aHR

1.365, 95% CI 1.125-1.672,  $p<0.05$ )에서 알츠하이머병의 발병 누적위험이 유의하게 더 높았다.<sup>34)</sup> 따라서 현존하는 문헌으로는 치매예방에 대한 pioglitazone의 유효성을 명확하게 판단하기 어려우며 기존에 발표된 연구보다 더 견고한 설계를 가진 무작위배정 임상연구가 필요할 것으로 생각된다.

## GLP-1 수용체 작용제

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)에 의해 불활성화되는 인크레틴 호르몬인 glucagon-like peptide-1 (GLP-1)은 음식 섭취 후 인슐린 분비를 자극한다. GLP-1 수용체 작용제는 혈당 수치가 높을 경우 위장 배출 지연 및 췌장 알파세포의 글루카곤 생성을 억제하며 췌장 베타세포의 사멸을 억제할 수 있어 2형당뇨병의 치료제로 사용되고 있다.<sup>35)</sup> 중추신경계 내에서 GLP-1은 고립핵, 망상체핵, 조롱박피질 및 후각 망울에서 생성되며, 이는 GLP-1 수용체를 활성화한다. GLP-1 수용체 작용제는 여러 기전을 통해 신경기능에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데 여기에는 인슐린 저항성에 미치는 영향 외에도 항염증, 타우 단백질의 인산화 감소, 시냅스 기능 개선이 포함된다. GLP-1 수용체는 뇌뿐만 아니라 대뇌 혈관, 췌장, 심장, 위장관, 지방조직, 신장 및 근육에 존재한다. GLP-1은 수축기 혈압 감소, 혈관확장 및 항죽상경화 작용을 가지고 있고 피질 소동맥에서 GLP-1 수용체의 활성화는 뇌 혈류를 향상시키고 관류를 개선한다. 따라서 GLP-1은 허혈성 뇌졸중에 대한 신경보호를 촉진할 수 있다.<sup>36)</sup>

이전에 GLP-1 수용체 작용제의 치매예방에 대한 효과를 평가한 대부분의 연구는 전임상연구, 선행연구 또는 표본이 매우 작은 임상연구였다. 최근 GLP-1 수용체 작용제인 dulaglutide가 이전 심혈관질환 병력이 없는 9,901명의 2형당뇨병 환자에서 심혈관 사건을 감소시키고 내약성이 우수함을 밝힌 3상 임상연구인 REWIND에 따르면 평균 5.4년의 추적기간 동안 인지장애의 위험은 위약군과 비교하여 dulaglutide 군에서 유의하게 감소하였다(HR 0.86, 95% CI 0.79-0.95,  $p=0.0018$ ). (37) 그리고 15,820명의 2형당뇨병 환자를 대상으로 한 3건의 심혈관 사건 임상연구에서 수집한 데이터를 사후분석한 결과, liraglutide 또는 semaglutide 사용이 위약에 비해 치매진단 위험을 유의하게 감소시켰다(HR 0.47, 95% CI 0.25-0.86).<sup>38)</sup> 하지만 위 연구의 결과를 해석하는데 문제는 고혈당증이 인지에 악영향을 미친다는 것이다. 예를 들어 REWIND 연구에는 당화혈색소 수치가 최대 9.5%인 환자가 포함되었으므로 dulaglutide로 인한 혈당조절을 통해 인지장애의 위험이 감소했을 수 있다. 따라

서 2형당뇨병 환자에서 나타난 결과가 더 많은 알츠하이머병 환자에게 적용될 수 있는지는 논쟁의 여지가 있다.<sup>36)</sup>

최근 경도 알츠하이머병 증상을 보이는 참가자를 대상으로 3상 임상연구인 ELAD가 진행되었다. 총 206명의 참가자에게 liraglutide 또는 위약을 1년간 투여하여 피질영역(해마, 내측 측두엽, 후방 대상피질)에서 뇌 포도당 대사율의 변화를 평가하였다. 그 외에 임상 및 인지 측정치(알츠하이머병 평가척도-신경심리학적 배터리의 인지 하위척도 및 실행영역 점수[Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale and Executive domain scores of the Neuropsychological Test Battery, ADAS-Exec], 임상치매척도[Clinical Dementia Rating, CDR]의 모든 영역의 점수를 합한 총합[CDR-SoB], 알츠하이머병 협력 연구-일상생활의 활동 평가 척도[Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living, ADCS-ADL])와 안전성 평가에서 임상적으로 중요한 변화의 발생률 및 중증도를 평가하였다. 또한 자기공명영상(MRI) 부피 변화, 확산텐서영상(diffusion tensor imaging) 매개변수, 참가자 하위그룹의 미세아교세포 활성화 감소, 영상검사로 측정된 참가자 하위그룹의 타우 단백질 형성 감소 및 베타 아밀로이드 단백질 수준의 변화, 그리고 위약군과 비교하여 치료군에서 서포트 벡터 머신(Support Vector Machine, SVM) 분석을 사용한 종합 점수의 변화를 살펴보았다.<sup>39)</sup> 하지만 대뇌 포도당 대사율에 대한 liraglutide와 위약 사이에 차이가 없었다. Liraglutide 군에서 ADAS-Exec Z점수의 개선이 나타났지만 치매 및 일상활동능력의 다른 측정치에서는 위약군과 차이가 없었다. 그리고 72명의 참여자에게만 liraglutide를 투여하고 82명에게만 위약을 투여했으며 추적기간이 1년 밖에 되지 않았기 때문에 유의한 결과를 관찰하기 어려웠을 수 있다.<sup>40)</sup> 하지만 여러 연구를 통해 GLP-1 수용체 작용제의 잠재적인 치매예방 작용이 관찰되었기 때문에 2형당뇨병이 없는 사람들을 포함하는 광범위한 환자군을 대상으로 장기간 추적관찰이 진행되는 무작위배정 임상연구가 진행되면 유의한 결과가 도출될 수 있을 것으로 예상된다.

### DPP-4 억제제

DPP-4는 인크레틴 호르몬인 GLP-1과 위운동억제 펩티드(gastric inhibitory peptide, GIP)에 작용하는 효소이다. 인크레틴은 음식섭취 후 몇 분 안에 분비되며 반감기가 짧기 때문에 DPP-4가 즉시 분해한다. DPP-4 억제제는 GLP-1 및 GIP 수치를 상승시켜 췌장에서 베타세포 인슐린 분비를 증가시키고 이를 통해 식후 및 공복 혈당을 감소시킨다.<sup>41)</sup> 여러 연구를 통해 DPP-4 억제제가 베타 아밀로이드 단백질

축적, 베타 아밀로이드 단백질 유도 신경세포 사멸, 타우 단백질 과인산화, 미토콘드리아 기능장애, 산화스트레스 및 신경염증을 포함한 치매의 발병기전에 영향을 미칠 수 있음이 보고되었다.<sup>42)</sup>

DPP-4 억제제의 치매예방 효과에 대한 무작위배정 임상연구는 아직 보고된 바 없다. 스웨덴 치매 레지스트리에서 추출한 데이터를 사용한 전향적 공개 코호트 연구에서 1,873명의 2형당뇨병 환자를 살펴본 결과 비사용자에 비해 DPP-4 억제제 사용자는 시간이 지남에 따라 더 느린 인지 저하를 경험하였으나 서로 유의한 차이는 없었다.<sup>43)</sup> 하지만 2형당뇨병 노인환자 253명을 포함한 전향적 관찰연구에 따르면 6개월간 sitagliptin 사용은 metformin보다 MMSE 점수를 유의하게 증가시켰다( $23.65 \pm 5.5$  vs.  $23.34 \pm 5.43$ ,  $p=0.034$ ). 특히 알츠하이머병이 없는 환자의 경우 sitagliptin이 metformin보다 MMSE 점수를 더 유의하게 증가시켰다( $0.95 \pm 2.17$  vs.  $-2.5 \pm 3.03$ ,  $p=0.024$ ).<sup>44)</sup> 국내 건강보험청구자료를 사용한 코호트 연구에 따르면 2형당뇨병이 있는 60세 이상 성인에서 모든 원인으로 인한 치매의 위험은 sulfonylurea 군보다 DPP-4 억제제군에서 더 유의하게 낮았다(HR 0.66, 95% CI 0.56-0.78,  $p<0.001$ ). 특히 DPP-4 억제제 사용 시 알츠하이머병 위험이 유의하게 더 낮았고(HR 0.64, 95% CI 0.52-0.79,  $p<0.0001$ ), 혈관성 치매의 위험도 유의하지는 않았으나 더 낮은 것으로 나타났다(HR 0.66, 95% CI 0.38-1.14,  $p=0.139$ ).<sup>45)</sup> 여러 관찰연구의 결과를 근거로 DPP-4 억제제의 치매예방 효과를 유추해 볼 수 있으나 인과관계를 더 명확히 할 수 있는 무작위배정 임상연구와 DPP-4 억제제의 효과가 GLP-1과 독립적으로 적용될 수 있는지에 대한 추가 연구가 필요하다.

### SGLT2 억제제

Sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2)는 신장의 근위 세뇨관에 있는 단백질로 세뇨관 내강에서 여과된 포도당을 재흡수한다.<sup>46)</sup> 그러나 신장뿐만 아니라 중추신경계에도 SGLT2가 존재한다는 보고가 최근 늘어나고 있으며, 현재까지 해마, 소뇌 및 혈액-뇌 장벽에서 확인되었다. 동물실험에서 SGLT2 억제제 중 하나인 empagliflozin이 노인판의 밀도, 베타 아밀로이드 단백질의 수준 및 타우 단백질의 인산화를 감소시키는 것으로 보고되었다. 또한 empagliflozin은 저산소증 유발 인자(hypoxia-inducible factor, HIF)-1 $\alpha$ 와 혈관내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)-A의 발현을 증가시켰고, caspase-3의 발현을 감소시켰으며, 뇌경색 부피(infarct volume)를 제한하여 혈관신생 및 신경생성을 강화하고 허혈 관련 뇌 손상

을 예방할 수 있을 것으로 기대되고 있다. 뿐만 아니라 전신 염증은 혈액-뇌 장벽을 손상시켜 전염증성 물질이 중추 신경계로 이동하게 하여 결과적으로 신경세포가 손실될 수 있는데 empagliflozin이 TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1 등을 감소시켜 허혈성 뇌졸중의 원인 중 하나인 죽상동맥경화증의 발병을 늦추는 작용을 할 수 있을 것으로 보인다.<sup>47)</sup>

캐나다 온타리오 주에 거주하는 66세 이상 2형당뇨병 환자 중 처음 SGLT2 억제제 또는 DPP-4 억제제를 복용하기 시작한 106,903명의 코호트를 대상으로 한 연구에서 평균 2.8년의 추적관찰 후 SGLT2 억제제가 DPP-4 억제제보다 더 낮은 치매 위험을 나타내었다(aHR 0.8, 95% CI 0.71-0.89). SGLT2 억제제 종류별로 살펴본 결과 dapagliflozin (aHR 0.67, 95% CI 0.53-0.84)이 가장 낮은 위험을 보였으며 canagliflozin (aHR 0.96, 95% CI 0.8-1.16)은 치매 위험 감소와 연관성이 없었다.<sup>48)</sup> 한 메타연구에서도 SGLT2 억제제(surface under the cumulative ranking [SUCRA] =94.4%)가 DPP-4 억제제(SUCRA=54.9%)뿐만 아니라 GLP-1 억제제(SUCRA=92.7%)와 TZD 계열 약물(SUCRA=74.7%)보다도 치매 관련 결과를 더 효과적으로 감소시켰다.<sup>49)</sup> 또한 스웨덴 치매 레지스트리를 활용한 코호트 연구에서 치매가 있는 11,401명의 2형당뇨병 환자 중 GLP-1 억제제(HR 0.44, 95% CI 0.25-0.78) 또는 SGLT2 억제제(HR 0.43, 95% CI 0.23-0.8) 사용자에서 낮은 사망률이 보고되었다.<sup>50)</sup> 여러 관찰연구와 메타연구의 결과를 근거로 GLP-1 억제제의 치매예방과 사망률 감소 효과를 유추해 볼 수 있으나 인과관계를 더 명확히 할 수 있는 무작위배정 임상연구가 필요하다.

## 결론

2형당뇨병과 치매 간의 복잡한 상호작용을 바탕으로 다양한 약물 치료법을 탐색할 필요가 있다. 특히 비강 내 인슐린, TZD 계열 약물, GLP-1 수용체 작용제, DPP-4 억제제 및 SGLT2 억제제는 여러 연구에서 치매 예방과 치료에 대하여 잠재적인 효능을 보여주었으나 이러한 혈당강하제의 장기적인 효과를 명확하기 위해 무작위배정 임상연구가 필요하다.

## 참고문헌

1) Oh BH. Diagnosis and treatment for behavioral and psychological symptoms of dementia. J Korean Med Assoc 2009;52(11):1048-54.

2) World Health Organization. Dementia. 2023. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Accessed January 9, 2024.

3) National Institute of Dementia. Korean dementia observatory 2021. Available: [https://ansim.nid.or.kr/community/pds\\_view.aspx?bid=243](https://ansim.nid.or.kr/community/pds_view.aspx?bid=243). Accessed January 9, 2024.

4) Jung CH, Mok JO. Cognitive dysfunction and diabetes. J Korean Diabetes 2022;23:165-77.

5) Han SH. Novel pharmacotherapies for Alzheimer's disease. J Korean Med Assoc 2009;52(11):1059-68.

6) Lee CN, Yu SW. Diabetes and vascular dementia. Korean Clinical Diabetes J 2010;11:271-5.

7) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol 2006;5(1):64-74.

8) Chen W, Cai W, Hoover B, Kahn CR. Insulin action in the brain: cell types, circuits, and diseases. Trends Neurosci 2022;45(5):384-400.

9) Skeberdis VA, Lan J, Zheng X, Zukin RS, Bennett MV. Insulin promotes rapid delivery of N-methyl-D- aspartate receptors to the cell surface by exocytosis. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98(6):3561-6.

10) Passafaro M, Piëch V, Sheng M. Subunit-specific temporal and spatial patterns of AMPA receptor exocytosis in hippocampal neurons. Nat Neurosci 2001;4(9):917-26.

11) Rueggsegger GN, Creo AL, Cortes TM, Dasari S, Nair KS. Altered mitochondrial function in insulin-deficient and insulin-resistant states. J Clin Invest 2018;128(9):3671-81.

12) de la Monte SM. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res 2012;9(1):35-66.

13) Moreira PI. Alzheimer's disease and diabetes: an integrative view of the role of mitochondria, oxidative stress, and insulin. J Alzheimers Dis 2012;30 Suppl 2:S199-215.

14) Clodfelder-Miller BJ, Zmijewska AA, Johnson GV, Jope RS. Tau is hyperphosphorylated at multiple sites in mouse brain in vivo after streptozotocin-induced insulin deficiency. Diabetes 2006;55(12):3320-5.

15) Tesfaye N, Seaquist ER. Neuroendocrine responses to hypoglycemia. Ann N Y Acad Sci 2010;1212:12-28.

16) Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. Am J Physiol 1991;260(1 Pt 1):E67-74.

17) Craft S, Asthana S, Cook DG, et al. Insulin dose-response effects on memory and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease: interactions with apolipoprotein E genotype. Psychoneuroendocrinology 2003;28(6):809-22.

18) Ott V, Lehnert H, Staub J, Wönne K, Born J, Hallschmid M. Central nervous insulin administration does not potentiate the acute glucoregulatory impact of concurrent mild



- hyperinsulinemia. *Diabetes* 2015;64(3):760-5.
- 19) Hanson LR, Frey WH, 2<sup>nd</sup>. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease. *BMC Neurosci* 2008;9 Suppl 3(Suppl 3):S5.
- 20) Born J, Lange T, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Fehm HL. Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nat Neurosci* 2002;5(6):514-6.
- 21) Djupesland PG, Messina JC, Mahmoud RA. The nasal approach to delivering treatment for brain diseases: an anatomic, physiologic, and delivery technology overview. *Ther Deliv* 2014;5(6):709-33.
- 22) Kellar D, Register T, Lockhart SN, Aisen P, Raman R, Rissman RA, et al. Intranasal insulin modulates cerebrospinal fluid markers of neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a randomized trial. *Sci Rep* 2022;12(1):1346.
- 23) Craft S, Raman R, Chow TW, et al. Safety, efficacy, and feasibility of intranasal insulin for the treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020;77(9): 1099-109.
- 24) Rosenbloom M, Barclay TR, Kashyap B, et al. A Phase II, single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and therapeutic efficacy of intranasal glulisine in amnesic mild cognitive impairment and probable mild Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2021;38(5):407-15.
- 25) Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18 Suppl 2:S10-5.
- 26) Govindarajulu M, Pinky PD, Bloemer J, Ghanei N, Suppiramaniam V, Amin R. Signaling mechanisms of selective PPAR  $\gamma$  modulators in Alzheimer's disease. *PPAR Res* 2018;2018:2010675.
- 27) Alhowail A, Alsikhan R, Alsaud M, Aldubayan M, Rabbani SI. Protective effects of pioglitazone on cognitive impairment and the underlying mechanisms: a review of literature. *Drug Des Devel Ther* 2022;16:2919-31.
- 28) Tseng CH. Rosiglitazone has a neutral effect on the risk of dementia in type 2 diabetes patients. *Aging (Albany NY)* 2019;11(9):2724-34.
- 29) Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, et al. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30(2):131-46.
- 30) Lu CH, Yang CY, Li CY, Hsieh CY, Ou HT. Lower risk of dementia with pioglitazone, compared with other second-line treatments, in metformin-based dual therapy: a population-based longitudinal study. *Diabetologia* 2018;61(3):562-73.
- 31) Yen CL, Wu CY, Tsai CY, et al. Pioglitazone reduces cardiovascular events and dementia but increases bone fracture in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a national cohort study. *Aging (Albany NY)* 2023;15(7):2721-33.
- 32) Ha J, Choi DW, Kim KJ, Kim KY, Nam CM, Kim E. Pioglitazone use and reduced risk of dementia in patients with diabetes mellitus with a history of ischemic stroke. *Neurology* 2023;100(17):e1799-811.
- 33) Burns DK, Alexander RC, Welsh-Bohmer KA, et al. Safety and efficacy of pioglitazone for the delay of cognitive impairment in people at risk of Alzheimer's disease (TOMMORROW): a prognostic biomarker study and a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2021;20(7):537-47.
- 34) Lin HC, Chung CH, Chen LC, et al. Pioglitazone use increases risk of Alzheimer's disease in patients with type 2 diabetes receiving insulin. *Sci Rep* 2023;13(1):6625.
- 35) Collins L, Costello RA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists. 2023. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>. Accessed January 9, 2024.
- 36) Nowell J, Blunt E, Edison P. Incretin and insulin signaling as novel therapeutic targets for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Mol Psychiatry* 2023;28(1):217-29.
- 37) Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Colhoun HM, et al. Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Neurol* 2020;19(7):582-90.
- 38) Nørgaard CH, Friedrich S, Hansen CT, et al. Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease and prescription registers. *Alzheimers Dement (NY)* 2022;8(1):e12268.
- 39) Femminella GD, Frangou E, Love SB, et al. Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study). *Trials* 2019;20(1):191.
- 40) Cairns E. CTAD2020 - Elad fails, but GLP-1s could still have a future in Alzheimer's. 2020. Available: <https://www.evaluate.com/vantage/articles/news/snippets/ctad-2020-elad-fails-glp-1s-could-still-have-future-alzheimers>. Accessed January 9, 2024.
- 41) Kasina SVSK, Baradhi KM. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors. 2023. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542331/>. Accessed January 9, 2024.
- 42) Angelopoulou E, Piperi C. DPP-4 inhibitors: a promising therapeutic approach against Alzheimer's disease. *Ann Transl Med* 2018;6(12):255.
- 43) Secnik J, Xu H, Schwertner E, et al. The association of antidiabetic medications and Mini-Mental State Examination scores in patients with diabetes and dementia. *Alzheimers Res Ther* 2021;13(1):197.
- 44) Isik AT, Soysal P, Yay A, Usarel C. The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic

- patients with or without Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;123:192-8.
- 45) Kim YG, Jeon JY, Kim HJ, et al. Risk of dementia in older patients with type 2 diabetes on dipeptidyl-peptidase IV inhibitors versus sulfonylureas: a real-world population-based cohort study. *J Clin Med* 2018;8(1).
- 46) Padda IS, Mahtani AU, Parmar M. Sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitors. 2023. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576405/>. Accessed January 9, 2024.
- 47) Wiciński M, Wódkiewicz E, Górski K, Walczak M, Malinowski B. Perspective of SGLT2 inhibition in treatment of conditions connected to neuronal loss: focus on Alzheimer's disease and ischemia-related brain injury. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020;13(11).
- 48) Wu CY, Iskander C, Wang C, et al. Association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with time to dementia: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2023;46(2):297-304.
- 49) Tian S, Jiang J, Wang J, et al. Comparison on cognitive outcomes of antidiabetic agents for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2023;39(7):e3673.
- 50) Secnik J, Xu H, Schwertner E, et al. Glucose-lowering medications and post-dementia survival in patients with diabetes and dementia. *J Alzheimers Dis* 2022;86(1):245-57.