약학회지 제 56 권 제 2 호 136~143 (2012)
Yakhak Hoeji Vol. 56, No. 2

한국인 제2형 당뇨병 환자에 대한 디펩티딜 펩티다제 4 억제제 중 Sitagliptin과 Vildagliptin의 약물 사용 평가

박현정 · 이옥상 · 임성실#
충북대학교 약학대학 임상약학실

(Received July 29, 2011; Revised April 15, 2012; Accepted April 23, 2012)

Sitagliptin and Vildagliptin Use Evaluation among Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Adult Koreans with Type 2 Diabetes Mellitus

Hyun Jung Park, Ok Sang Lee and Sung Cil Lim#
Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 361-763 Korea

Abstract — Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is characterized by high blood glucose in the context of insulin resistance and relative insulin deficiency. Diabetes is often initially managed by increasing exercise and dietary modification. As the condition progresses, medications may be needed such as oral sulfonylurea or others. Recently, dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) Inhibitor is new drug which can control blood glucose by increasing the active levels of incretin hormone in the body. However, researches have been carried out for mostly Caucasian and Japanese, not for Koreans at all. Therefore, this study was to evaluate the efficacy and safety of DPP-4 inhibitor (Sitagliptin, Vildagliptin) in patients with T2DM in Koreans. This study was carried out retrospectively with reviewing of medical records from the 141 patients who received sitagliptin or vildagliptin over 24 week periods from January 2009, to December 2009. Information including demographics, concomitant medication, disease duration, and exercise was evaluated. HbA_{1c}, random blood glucose, post prandial 2 hour glucose, blood pressure, AST, ALT, serum creatinine, total cholesterol, triglyceride levels were also collected at baseline and endpoint (at 24 weeks). In each post-treatment group, HbA_{1c}, random blood glucose and post prandial 2 hour glucose levels were decreased significantly from baseline in the sitagliptin group (-0.82%, -28.76 mg/d*l*, -46.65 mg/d*l*) and vildagliptin group(-1.22%, -27.96 mg/d*l*, -67.2 mg/d*l*). Greater HbA_{1c} mean reductions from baseline to 24 weeks were seen in patients with higher baseline values (>7.0%), with shorter disease durations (≤1 year) compared with those with lower baseline values (<7.0%), with longer disease durations (>1 year) in both sitagliptin and vildagliptin groups. The incidences of hypoglycemia, headache and upper respiratory infection were 0%, 8.7%, 5.8% in sitagliptin group and 2.8%, 8.3%, 6.9% in vildagliptin group. In conclusion, our results showed DPP-4 inhibitor provided similar efficacy compared with sulfonylurea after 24 weeks of treatment and were safer than sulfonylurea in hypoglycemia for Korean T2DM. Also vildagliptin was associated with significant improvement in HbA_{1c} reduction in Korean patient with subgroup (body mass index<25 kg/m^2, metformin dose≥1000 mg, $p<0.05$) compared to sitagliptin. Therefore, even though DPP-4 inhibitor use for Korean needs to be studied more consistently in the future, DPP-4 inhibitor is a safe and effective drug for Korean T2DM based on our result.

Keywords □ dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, glucosylated hemoglobin, sitagliptin, type 2 diabetes mellitus, vildagliptin, sitagliptin

당뇨병의 90% 정도를 차지하는 제2형 당뇨병은 전 세계적으로 빠르게 증가하고 있으며, 2000년에서 2025년 사이에 유병율이 거의 두 배 가까이 증가하여 2025년까지 전 세계적으로 3억 명 이상이 될 것이라고 예측되고 있다.[1,2] 제2형 당뇨병의 치료 목표는 혈당을 적절하게 조절하여 급 만성 합병증을 감소시키는 것으로, UKPDS(U.K. Prospective Diabetes study)에서 당뇨환자의 혈당을 적절하게 조절할 경우 대혈관 및 미세혈관 합병증이 감소되는 것이 증명되었고,[3] 대한당뇨학회 및 미국당뇨학회(ADA, American Diabetes Association)에서는 당뇨 환자의 치료 목표로서 당화혈색소(HbA_{1c})를 6.5% 또는 7% 미만으로 조절할 것을 권장하고 있다.[4]

제2형 당뇨병에 대한 일차적인 치료방법은 식이와 운동을 통

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 043-261-3590 (팩스) 043-268-2732
(E-mail) slim@chungbuk.ac.kr

한 생활습관 개선이며, 미국당뇨학회와 유럽당뇨학회(EASD, European Association for the Study of Diabetes)에서는 당뇨 진단 시에 생활습관 개선과 Metformin 투여로 치료를 시작하도록 권장하고 있다.[5] 이차적인 치료약물로는 경구용 혈당 강하제와 Insulin이 있다. 그 중에서 경구용 혈당 강하제로는 Sulfonylurea, Biguanide(Metformin), Thiazolidinedione, α-Glucosidase inhibitor가 있다. 당뇨병은 유병기간이 길어질수록 혈당을 조절하기 위해 각 약물의 용량증가 및 다제 병용사용이 늘어나고 있는 반면, 저혈당(예, Sulfonylurea, Insulin), 체중 증가(예, Sulfonylurea, Insulin, Thiazolidinedione), 위장관 이상반응(예, Metformin, α-Glucosidase inhibitor), 심부전(예, Thiazolidinedione) 등의 약물 부작용 때문에 약물 선택과 증량에 제한이 있어 새로운 혈당 강하제의 개발이 필요하게 되었다. 이에 부응하여 최근 incretin 작용에 기초한 Dipeptidyl peptidase 4 Inhibitor(DPP-4 Inhibitor)가 개발되었다. DPP-4 Inhibitor는 2006년도에 새로이 등장한 신약으로 작용기전을 살펴보면 dipeptidyl peptidase 4 효소에 결합하여 glucagon like peptide 1(GLP-1)과 glucose dependent insulinotopic peptide(GIP)가 분해되는 것을 억제하여 GLP-1과 GIP수치를 상승시킴으로써 혈당을 조절한다.[6-8] GLP-1과 GIP는 incretin hormone으로 인슐린과 글루카곤의 분비를 조절하여 체내 glucose 항상성을 조절하며 위장관에서의 소화흡수속도를 감소시켜 glucose 흡수속도를 감소시키고, 중추신경계에 작용하여 식욕을 억제하는데 분비 즉시 DPP-4 효소에 의해 분해되어 활성이 소실된다.[9]

미국 FDA는 2006년 10월에 최초의 DPP-4 Inhibitor로 Sitagliptin을 당뇨병 치료제로 허가 승인하였고, 유럽 EMA에서는 2007년 9월에 Vildagliptin을 허가 승인하였다. 그리고 2009년 8월 영국 NICE(National Institute for Health and Clinical Excellence)에서는 DPP-4 Inhibitor인 Sitagliptin과 Vildagliptin을 Sulfonylureas 또는 Metformin에 금기이거나 내약성이 없는 경우 제2형 당뇨병의 2차 치료제로 사용하는 가이드라인을 제시하였다.[10]

대규모로 진행된 외국의 임상시험에서 치료효과를 살펴보면 Sitagliptin의 경우 단독으로 12주 투여 후 당화혈색소(HbA_{1c}) 수치가 0.56%, 0.8% 감소하였고, 24주 투여 시에는 0.8%(100 mg/day), 0.9%(200 mg/day) 감소하였다. 또한 Vildagliptin의 경우 단독으로 12주 투여 시 당화혈색소(HbA_{1c}) 수치가 0.46%, 0.6% 감소하였고, 24주 투여 시에는 0.7~0.9% 감소하였다. 이는 서양인에 대한 연구 결과이다.[11-16] 현재 국내에서는 2007년 9월 Sitagliptin(Januvia®; Norvatis), 2008년 3월에 Vildagliptin(Galvus®; MSD)가 승인되어 사용 중에 있으며 2008년 3월에 Metformin과의 복합제제인 Janumet®정과 Galvusmet®정도 승인 사용되고 있다. Sitagliptin의 국내 허가 적응증은 제2형 당뇨병에 Sitagliptin 단독투여, Metformin과 초기 병용투여, Sulfonylurea 또는 Metformin 또는 Thiazolidinedione 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 병용투여, 그리고 Sulfonylurea와 Metformin에 추가 투여하는 3제 병용투여이다. 투여용량은 1일 1회 100 mg으로 신기능 저하 시 50 mg 또는 25 mg으로 감량 투여한다. 대표적 이상반응으로는 저혈당(0.6~12.2%), 인후염(5.2~6.3%), 상기도 감염(4.5~6.3%), 두통(1.1~5.9%), 복통(2.3%), 설사(3%) 등이 있다. Vildagliptin의 국내 허가 적응증은 제2형 당뇨병에 Sulfonylurea 또는 Metformin 또는 Thiazolidinedione 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 병용투여이다. 투여용량은 1일 2회 50 mg, Sulfonylurea와 병용투여 시에는 1일 1회 50 mg으로 감량 투여한다. 대표적 이상반응으로는 저혈당(3.8~8.1%), 코인두염(3.5~13.2%), 상기도 감염(4.5~11%), 두통(1.9~12.9%), 고혈압(1.1~5.7%), 말초부종(3.8~5.9%) 등이 있다.[17-18]

2000년대 후반에 새로이 등장한 경구용 혈당 강하제인 Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor(DPP-4 inhibitor)의 유효성 및 안전성에 대한 연구 결과는 주로 국외의 서양인 및 일본인을 대상으로 한 전향적 연구로 국내에서는 이와 관련한 연구 결과가 부족하다. 서양인에 비해 아시아인 특히 한국인에 있어 효과가 더 뛰어나다는 연구결과가 일부에서 제기되고 있어 국내에서도 2007년 후반부터 사용 중인 DPP-4 Inhibitor 사용에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.[19] 이에 국내에서 본 연구에서는 승인 사용 중인 Sitagliptin 또는 Vildagliptin을 복용하는 국내의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 첫째로 치료 모니터링의 가장 핵심이 되는 복용 전후의 당화혈색소(HbA_{1c})를 기본으로 하여 혈당, 식후 2시간 후 혈당 수치 변화를 비교함으로써 약물의 유효성을 평가하고, 둘째 aspartate transaminase(AST), alanine transaminase(ALT), serum creatinine 등의 검사 값 비교 및 약물 이상 반응을 조사하여 두 약물의 안전성을 평가하여 제2형 당뇨병의 약물요법 시 DPP-4 Inhibitor 사용에 대한 유용한 자료를 제시하고자 하였다.

연구방법

연구 대상

본 연구는 제2형 당뇨병으로 진단받고 2009년 1월부터 12월 사이에 충남대학교병원 내분비 내과 외래에서 처음으로 Sitagliptin 또는 Vildagliptin을 1일 50 mg 또는 100 mg을 24주 이상 복용하여 복용시작 시점인 baseline 및 평가 기준 시점의 follow up 검사치가 있는 환자를 대상으로 하였다.

포함 기준 – 18세 이상의 성인, 약물 복용 기간이 24주 이상인 환자, 연구 기간 동안 약물 복용 방법 및 용량에 변화가 없는 환자, baseline 및 평가 기준 시점의 follow up 검사치가 있는 환자, 평가 기간 24주 동안 병용 혈당 강하제의 종류의 변경이 없었던 환자.

제외 기준 – 평가 기간 내에 연구 자료에 영향을 끼칠 새로운 혈당 강하제를 복용하기 시작한 환자, 평가 기간 내에 약물 복용 용량을 변경한 환자, 추적 조사 시 연구 자료가 불충분한 환자, 평가 기간 내에 입원 또는 수술 등으로 불안전한 상태에서 약물을 복용한 환자, 인슐린 치료를 병행하고 있는 환자, 복용시작 시점인 baseline 혈액 검사 초기 값에서 간기능이나 신기능에 이상이 있는 환자.

자료 수집 내용

본 연구에 필요한 자료는 병원 내 의료 정보 전산 시스템과 환자의 의무기록지를 통해 후향적으로 수집하였다. 의료 정보 전산 시스템을 통해 환자의 나이, 성별, 진료과, 투약력, 병용약물, 병발질환, 간기능 검사 및 혈당 및 혈중 지질 농도 등의 검사 수치를 확인하였고, 의무 기록지를 통해 체중, 신장, 혈압, 당뇨병 유병기간, 흡연, 음주, 운동 여부 및 약물 이상반응에 대한 자료를 수집하였다. 두 약물의 복용 전후 효과를 비교하기 위해 초기값(baseline)과 24주 복용 후 값(endpoint)의 변화를 조사하였다.

통계적 방법

모든 자료의 통계 분석은 SPSS software package version 18.0 for window를 사용하였으며 기술 통계 값은 평균±표준편차, 또는 전체에 대한 빈도수와 백분율로 표현하였다. 양쪽 군의 기본 특성의 차이, 상관관계, 약효의 유의성, 검사치 비교 등을 범주형 분석 시에는 Pearson Chi-square tests, 연속성 변수 분석 시에는 Student t test for paired-sample(한 군 내의 효과 비교), independent-sample(두 군 간의 효과 비교)로 분석하였다. p-value가 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였다.

연구결과

2009년 1월부터 12월 사이에 대전 충남대학교병원 내분비내과에서 Sitagliptin과 Vildagliptin을 처방 받아 24주 이상 복용한 제2형 당뇨병 환자는 총 363명이었으며, 병원 내 의료 정보 전산 시스템으로 검토 시 연구 요건을 만족시키는 환자 수는 Sitagliptin 투여군 69명 Vildagliptin 투여군 72명이었다. 각 연구 대상 군에서 병용약물인 Metformin 투여용량($p=0.00$) 및 식후 2시간 후 혈당($p=0.003$), Protein($p=0.041$)을 제외하고 나이, 키, 체중, HbA_{1c}, TC, TG, LDL-C, HDL-C, AST, ALT, Cr 등의 양쪽 군의 초기 값 평균은 유의한 차이가 없었다(Table I, II). 연구 약물을 복용하는 환자들은 모두 Metformin을 이전부터 복용하여왔으며, 대부분 고혈압약과 고지혈증약을 병용하고 있었으며 군 간에 유의한 차이는 없었다(Fig. 1).

Table I – Patients' demographic characteristics

Demographic	Sitagliptin (n=69)	Vildagliptin (n=72)
Age (years)	54.1±11.2	55.4±11.6
≥65, n (%)	12 (17.4)	19 (26.4)
<65, n (%)	57 (82.6)	53 (73.6)
Male, n (%)	39 (56.5)	40 (55.6)
Female, n (%)	30 (43.5)	32 (44.4)
Height (cm)	161.9±8.2	163.7±9.0
Weight (kg)	67.4±11.0	67.6±12.6
BMI (kg/m^2)	25.7±3.5	25.1±3.7
≥25, n (%)	36 (52.2)	36 (50.0)
<25, n (%)	33 (47.8)	36 (50.0)
Disease duration (years)	4.0±4.7	5.8±6.6
Dose 50 mg, n (%)	17 (24.6)	42 (58.3)
100 mg, n (%)	52 (75.4)	30 (41.7)
Metformin dose (mg)*	761.6±384.7	1188.2±547.5
Past medication: Sulfonylurea, n (%)	31 (44.9)	42 (58.3)
Concomitant use: Sulfonylurea, n (%)	4 (5.8)	21 (29.2)
Smoking, n (%)	25 (36.2)	23 (31.9)
Drinking, n (%)	24 (34.8)	24 (33.3)
Exercise, n (%)	33 (47.8)	30 (41.7)

Data are expressed as mean±SD.
BMI, Body mass index.
*$p<0.05$.

Table II – Patient's baseline of metabolic profiles

Laboratory	Sitagliptin (n=69)	Vildagliptin (n=72)
HbA_{1c} (%)	8.1±1.5	8.5±1.3
Glucose (mg/dl)	190.9±68.8	188.5±52.3
PPG 2 hr* (mg/dl)	211.4±71.0	261.4±97.9
Systolic BP (mmHg)	134.9±17.7	131.5±14.6
Diastolic BP (mmHg)	77.5±10.6	75.6±12.0
AST (IU/l)	23.0±8.6	22.0±8.9
ALT (IU/l)	28.9±21.3	27.6±18.6
Protein* (g/dl)	7.3±0.5	7.0±0.8
Albumin (g/dl)	4.6±0.3	4.4±0.4
TG (mg/dl)	165.9±132.0	175.0±101.5
TC (mg/dl)	184.4±41.7	188.7±47.2
Cr (mg/dl)	0.8±0.2	0.8±0.4
UA (mg/dl)	5.0±1.2	5.45±1.6
LDL-C (mg/dl)	98.8±37.6	106.9±47.6
HDL-C (mg/dl)	48.4±9.1	48.7±7.1
ALP (IU/l)	80.6±20.5	84.2±22.9

Data are expressed as mean±SD. HbA1c, Glucosylated hemoglobin; PPG 2 hr, Post prandial 2hr blood glucose; BP, Blood pressure; AST, Aspartate transaminase; ALT, Alanine transaminase; TG, Triglyceride; TC, Total cholesterol; Cr, Creatinine; UA, Uric acid; LDL-C, Low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, High density lipoprotein cholesterol; ALP, Alkaline phosphatase.
*$p<0.05$.

DPP-4 inhibitor의 혈당 강하능 효과 평가

약물 복용 전 baseline에서의 검사치와 24주 복용 후 endpoint

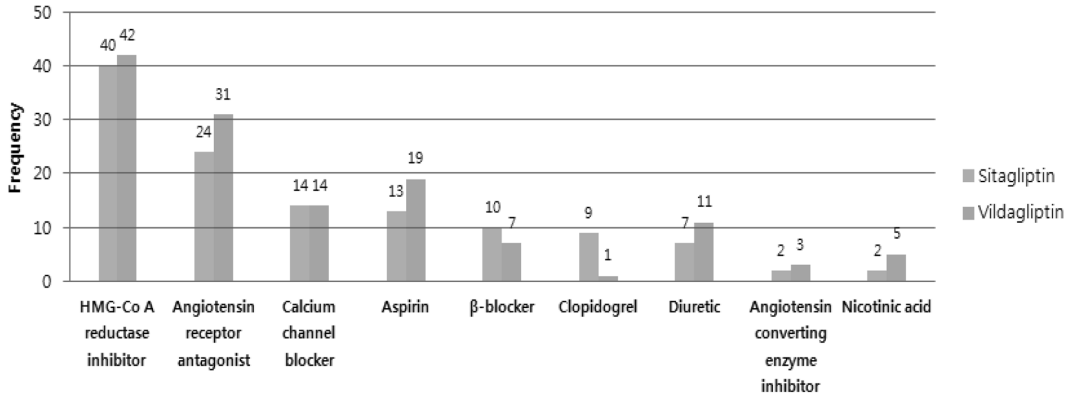

Fig. 1 – Types and frequencies of concomitant drugs.

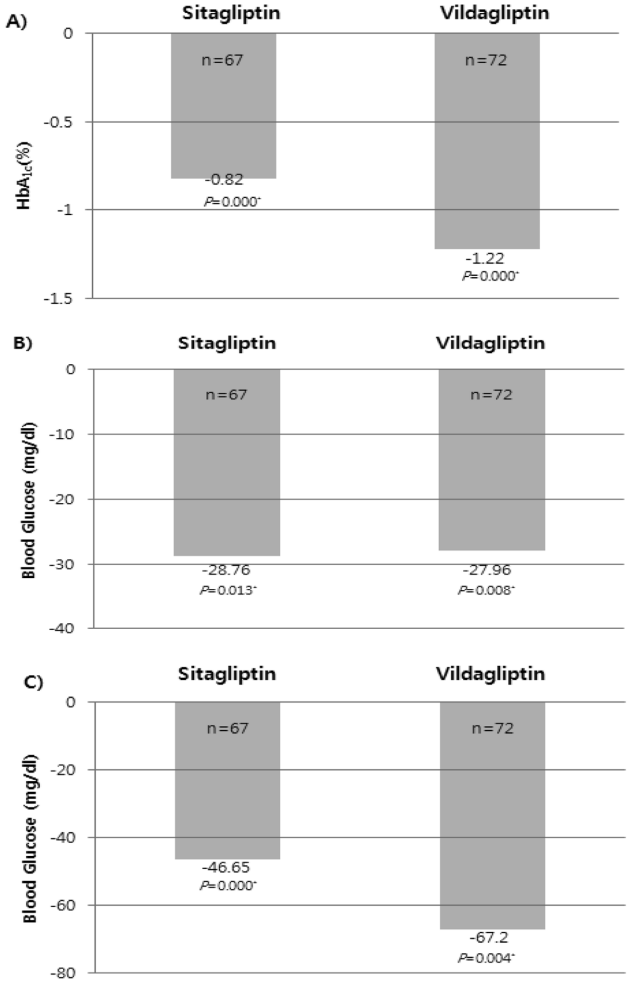

Fig. 2 – Comparison of HbA_{1c}, glucose and PPG 2 hr reduction from baseline at endpoint. A) HbA_{1c} reduction from baseline at endpoint. B) Random glucose reduction from baseline at endpoint. C) PPG 2 hr reduction from baseline at endpoint. PPG 2 hr, Post prandial 2 hr blood glucose. $^{*}p<0.05$.

에서의 검사치를 비교해 보면 각 군에서의 HbA_{1c}, Glucose, PPG 2 hour 수치는 sitagliptin, vildagliptin 모두 유의하게 감소하였다 (Fig. 2).

DPP-4 inhibitor의 혈당 강하능에 영향을 미치는 인자 평가

첫째, 유병기간에 따른 혈당 강하능을 각각의 약물 별로 비교해 보면 Sitagliptin, Vildagliptin 복용 군 모두에서 유병기간이 1년 이하 환자군의 당화혈색소 감소가 1년 이하 환자군의 당화혈색소 감소에 비해 크게 감소하였으며 의한 차이가 나타났다. 둘째, Sitagliptin, Vildagliptin 복용 군 모두에서 기저 당화 혈색소 수치가 높을수록, 즉 7% 이하일 때보다 7% 초과한 경우 더 큰 폭으로 당화혈색소를 유의하게 감소시켰다. 각 약물의 투여용량에 따른 혈당 강하능을 비교해 보면 투여용량이 클수록 당화혈색소 수치가 더 많이 감소하였으나 유의한 차이는 없었다. 병용약물인 Metformin의 투여용량에 따른 혈당 강하능은 유의한 차이는 없었다. 또한 주 2회 30분 이상 운동한 환자 군의 당화혈색소 감소율은 Sitagliptin 투여군, Vildagliptin 투여 군 각각에서 운동하지 않은 경우의 감소율보다는 수치가 더 감소하였으나 유의하지 않았다(Table III).

DPP-4 inhibitor인 Sitagliptin과 Vildagliptin의 혈당 강하능 효과 비교 평가

Sitagliptin 투여 군과 Vildagliptin 투여 군의 복용 전 baseline에서의 검사치와 6개월 복용 후 endpoint에서의 당화혈색소 감소율은 먼저 Metformin만을 병용한 군에서의 당화혈색소가 sitagliptin(0.85%), Vildagliptin(1.41%)로 감소하여 유의한 차이가 있었다. 그러나 Metformin 및 연구 약물에 Sulfonylurea계열 경구용 혈당강하제가 추가되었을 경우, Sitagliptin(0.38%), Vildagliptin(0.85%)로 Vildagliptin 투여 군에서 더 많이 감소시켰으나 유의하지 않았다. 각 약물의 투여용량에 따라 당화혈색소 감소율을 비교 조사하였다. 1일 100 mg 복용 시, Sitagliptin (0.94%)과 Vildagliptin(1.59%) 당화혈색소를 감소시켜 Vildagliptin 투여 군에서 더 많이 감소시켰으나 유의하지 않았다. 그러나 1일 50 mg 복용 시 Sitagliptin(0.45%), Vildagliptin(1.00%) 당화

Table III – Comparision of HbA_{1C} reduction by duration of DM, baseline HbA_{1c} level, dosage, Metformin dosage and exercise

	Duration of DM (year)		Baseline HbA_{1c} level (%)		Dosage (mg/day)		Metformin dosage (mg)		Exercise	
	>1	≤1	>7	≤7	50	100	≥1000	<1000	not worked-out	worked-out
Sitagliptin	-0.19	-1.41	-1.11	-0.12	-0.45	-0.94	-0.57	-0.98	-0.79	-0.85
	p-value: 0.001		*p*-value: 0.001		*p*-value>0.05		*p*-value>0.05		*p*-value>0.05	
Vildagliptin	-0.80	-1.84	-1.37	-0.39	-1.00	-1.59	-1.35	-1.00	-1.10	-1.46
	p-value: 0.001		*p*-value: 0.000		*p*-value>0.05		*p*-value>0.05		*p*-value>0.05	

DM, Diabetes Mellitus; The table shows the mean change in HbA_{1c} for two groups for 24 weeks by independent *t*-test.

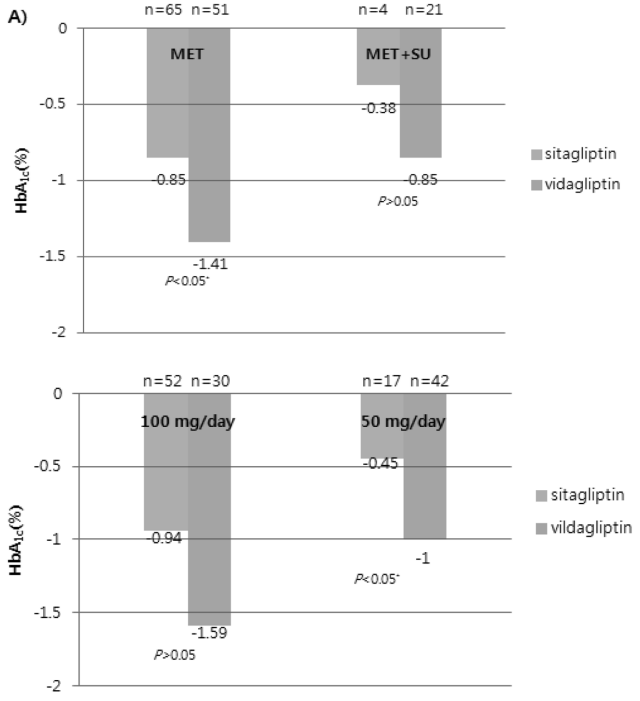

Fig. 3 – Comparison of HbA_{1c} reduction for Sitagliptin and Vildagliptin by concomitant drugs and dosage. A) Comparison of HbA_{1c} reduction by concomitant drugs. B) Comparison of HbA_{1c} reduction by dosage. MET; Metformin, SU; sulfonylurea. $^{*}p<0.05$.

혈색소를 감소시켜 유의한 차이가 있었다(Fig. 3).

Sitagliptin 투여 군과 Vildagliptin 투여 군을 기저 당화혈색소 수치, 체질량지수, 연령에 따라 당화혈색소 감소율을 비교 조사하였다. 기저 당화 혈색소 수치가 7% 이하인 경우나 7% 초과인 경우에서 Vildagliptin 군이 더 많이 감소하였으나 두 약물간에 유의성이 없었다. 체질량지수가 25 kg/m^2 이상인 경우에 비해, 25 kg/m^2 미만인 군에서는 두 약물 간에 유의한 차이가 있었다. 연령이 65세 이상인 경우나 65세 미만인 경우 두 약물 간에 유의성이 없었다. Sitagliptin 투여 군과 Vildagliptin 투여 군을 성별, 유병기간, 병용약물인 Metformin의 투여용량에 따라 당화혈색소 감소율을 비교 조사하였다. 성별이 남자인 경우나 여자인 경우 Vildagliptin 군이 더 많이 감소하였으나 두 약물 간에 유의성이 없었다. 유병기간이 1년 이하인 경우나 1년 초과인 경우 Vildagliptin 군이 더 많이 감소하였으나 두 약물 간에 유의성이 없었다. 병용약물인 Metformin의 투여용량이 1000 mg 이상인 경우 Sitagliptin(0.57%), Vildagliptin(1.35%)로 두 약물 간에 유의한 차이가 있었으나, 1000 mg 미만인 경우에는 두 군간에 유의성 있는 차이는 보이지 않았다(Table IV). Subgroup으로 나누어 두 약물을 비교하였을 때 Sitagliptin 투여 군보다 Vildagliptin 투여 군에서 당화혈색소 수치가 더 많이 감소하였으나 체질량지수가 25 kg/m^2 미만인 경우와 병용약물인 Metformin 투여용량

Table IV – The changes of HbA_{1c} level: Comparison of Sitagliptin and Vildagliptin by subgroups

	Sitagliptin			Vildagliptin			p value
	n	Baseline	Endpoint	n	Baseline	Endpoint	
HbA_{1c}≤7%	20	6.6±0.5	6.5±0.7	9	6.8±0.2	6.4±0.3	0.213
HbA_{1c}>7%	49	8.7±1.3	7.6±1.5	63	8.7±1.2	7.3±0.9	0.361
BMI≥25 kg/m^2	36	8.2±1.6	7.2±1.5	36	8.2±1.0	7.2±0.8	0.986
BMI<25 kg/m^2	33	7.9±1.2	7.3±1.3	36	8.7±1.5	7.2±0.9	0.019*
Age≥65 years	12	8.0±1.2	7.1±0.7	19	8.5±1.4	7.3±1.3	0.592
Age<65 years	57	8.1±1.5	7.3±1.5	53	8.5±1.3	7.2±0.7	0.096
Male	39	8.1±1.4	7.2±1.4	40	8.6±1.4	7.2±1.0	0.125
Female	30	8.1±1.5	7.4±1.4	32	8.3±1.1	7.2±0.8	0.354
Duration≤1 year	36	8.3±1.4	6.9±1.3	31	8.7±1.6	6.8±0.7	0.212
Duration>1 year	33	7.8±1.5	7.7±1.5	41	8.3±1.0	7.5±0.9	0.063
MET≥1000 mg	27	8.1±1.5	7.5±1.5	50	8.7±1.3	7.4±0.9	0.027*
MET<1000 mg	42	8.1±1.4	7.1±1.3	41	7.9±1.1	6.9±0.8	0.952

Data are expressed as mean±SD. BMI, Body mass index; MET, Metformin; n, Patient number.

이 1000 mg 이상인 경우에 유의하게 Vildagliptin 투여 군에서 더 많이 감소되었다.

DPP-4 inhibitor의 약물 이상반응, 간기능 신기능 검사 및 기타 검사 비교 평가

복용기간 내에 발생한 약물 이상반응의 종류별 환자 비율은 Sitagliptin 투여 군에서 두통 6명(8.7%), 상기도 감염증 4명(5.8%)이 있었고 Vildagliptin 투여 군에서는 저혈당 2명(2.8%), 두통 6명(8.3%), 상기도 감염증 5명(6.9%)이었다(Fig. 4). Sitagliptin 투여 군과 Vildagliptin 투여 군을 당화혈색소 수치 이외의 다른 검사 수치의 투여 전후 변화율을 비교 조사하였다. Sitagliptin 투여 군에서는 이완기 혈압, 총 콜레스테롤, LDL-C, HDL-Cl, ALP

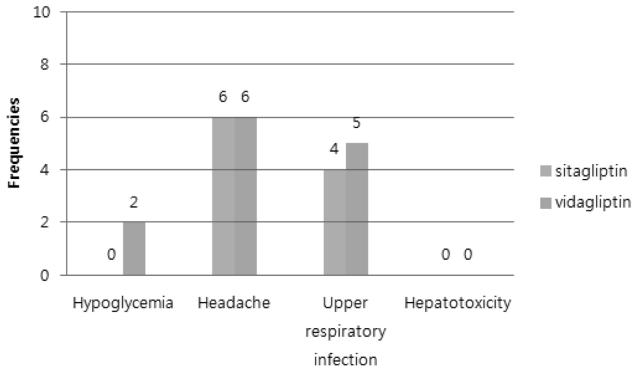

Fig. 4 – Evaluation of adverse drug reactions by sitagliptin and vildagliptin.

Table V – Mean change in other metabolic profiles

Parameter	Sitagliptin	Vildagliptin	P value
Weight (kg)	0.8±2.4	0.2±2.0	0.076
SBP (mmHg)	3.6±16.4	4.9±12.9*	0.633
DBP (mmHg)	3.3±11.1*	3.4±8.9*	0.988
AST (IU/*l*)	-2.9±37.5	0.5±7.0	0.523
ALT (IU/*l*)	-0.3±55.4	3.2±12.6	0.657
Protein (g/d*l*)	0.0±0.4	-0.1±0.7	0.225
Albumin (g/d*l*)	-0.1±0.3	-0.1±0.4	0.892
TG (mg/d*l*)	18.7±113.3	12.5±104.5	0.769
TC (mg/d*l*)	24.2±42.4*	26.5±41.8*	0.779
Cr (mg/d*l*)	0.0±0.1	-0.1±0.4	0.129
UA (mg/d*l*)	0.0±1.1	0.0±1.1	0.868
LDL-C (mg/d*l*)	18.5±38.7*	82.9±41.4*	0.282
HDL-C (mg/d*l*)	2.5±8.3*	5.0±7.7*	0.148
ALP (IU/*l*)	5.7±18.1*	1.7±19.0	0.261

Data are expressed as mean±SD. SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; AST, Aspartate transaminase; ALT, Alanine transaminase; TG, Triglyceride; TC, Total cholesterol; Cr, Creatinine; UA, Uric acid; LDL-C, Low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, High density lipoprotein cholesterol; ALP, Alkaline phosphatase.
The table shows the mean change in other metabolic profiles for two groups for 24 weeks by independent *t*-test. *$p<0.05$: Each group for 24 weeks by paired *t*-test.

수치를 유의하게 감소시켰다. Vildagliptin 투여 군에서 수축기 혈압, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤, LDL-C, HDL-C 수치를 유의하게 감소시켰다. 두 군 간에 AST, ALT, Cr 수치 변화를 비교해 보면 유의하지 않았다. Sitagliptin 투여 군에서는 AST, ALT는 증가하였고 Cr 수치는 감소하였으며 Vildagliptin 투여 군에서는 AST, ALT는 감소하였고 Cr 수치는 증가하였다. 또한 기타 검사 수치의 변화율에 있어서 두 군 간에 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table V).

고찰 및 결론

새로운 혈당 강하제인 DPP-4 Inhibitor는 기존의 치료법으로 혈당 조절이 부적절하거나 이상반응으로 인해 약물 치료에 제한이 있는 환자들에서 약물치료의 선택의 폭을 넓히는데 도움을 줄 수 있으나 장기간의 유효성과 안전성에 대한 임상적 근거가 불충분하다. DPP-4 Inhibitor에 대한 연구 결과는 주로 국외의 서양인을 대상으로 한 전향적 연구로 2008년까지의 DPP-4 Inhibitor의 무작위 임상시험으로 메타분석을 시행한 Cochrane review의 결과 DPP-4 Inhibitor는 위약에 비하여 유의한 혈당 강하효과를 보여주었으나 기존의 혈당강하제와 비교 시 혈당강하효과가 적은 것으로 나타났다.[20] 그러나 당뇨병의 특성과 혈당 강하제에 대한 반응은 지역 및 인종 간에 차이가 있고 특히 아시아의 당뇨병 환자들은 비만도가 낮고 젊은 환자가 많아 유병기간이 긴 특성이 있어,[21] 아시아인을 대상으로 한 결과는 다를 것으로 예상된다. 아시아인을 대상으로 한 소수의 연구결과를 살펴보면 아시아인이 비 아시아인에 비해 DPP-4 Inhibitor의 혈당 강하 효과가 큰 것으로 나타났고 특히 중국, 인도, 한국인이 참여한 Mohan 2009 연구에서 전체 아시아 환자 군의 DPP-4 Inhibitor와 위약 간 HbA_{1c}의 차이는 -1.0%이나 한국인 subgroup에서의 차이는 -1.4%로 상대적으로 효과가 컸다.[19] 따라서 본 연구에서는 Sitagliptin 또는 Vildagliptin을 복용하는 국내의 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 복용 전후의 당화혈색소 강하능으로 유효성을 평가하고 약물 이상반응, 간기능 수치, serum creatinine 등의 검사 값을 비교하여 안전성을 평가하였으며, 또한 기존의 대표적인 경구용 혈당 강하제인 Sulfonylurea계와 비교해 보고자 하였다.

유효성을 비교하는데 있어 당화혈색소(HbA_{1c})를 기준으로 한 것은 당화혈색소가 만성적인 혈당의 상태를 반영하는 지표로 혈액 샘플의 채취시간이나 최근 먹은 음식, 검사 시의 혈당 수치와는 상관관계가 없어 좀 더 객관적인 검사수치이기 때문이다.[22,23] 보통 당화 혈색소 1%의 상승은 혈당 30 mg/d*l*의 상승을 의미한다. 또한 endpoint 시점을 복용 후 24주로 한 것은 기존 대부분의 경구용 혈당 강하제는 복용 후 처음 6개월에 당화 혈색소 수치를 최대로 감소시키며 그 이후에는 거의 그 수치를 유지하는

경향이 있기 때문이다.[24] 본 연구에서 DPP4-inhibitor의 효과를 평가한 연구 결과 Sitagliptin을 복용한 환자 군에서는 당화혈색소가 0.82%(p=0.000), Vildagliptin을 복용한 환자 군에서는 당화혈색소가 1.22%(p=0.000) 감소하였다. 이는 대규모로 진행된 서양인의 임상시험[13-15] 결과에 비추어 볼 때 Vildagliptin 투여 군에서 한국인에서 당화혈색소 강하능이 약간 더 큰 것으로 볼 수 있다. 또한 당화혈색소를 1~1.25% 낮추는 기존의 Sulfonylurea계 약물과 비교하였을 때 유효성 면에서 거의 유사하다고 할 수 있겠다.[24,25]

유병기간이 1년 이하인 군에서 유의하게 혈당강하능이 감소하였다는 사실은, 당뇨환자에 있어 유병기간이 짧을수록 즉 질병 초기에 약물요법을 시행할수록 효과적이며 중증 환자일수록 약효가 크다는 것을 보여준다. 두 약물 모두 기저 당화혈색소가 7% 초과인 군에서 유의하게 혈당강하능이 감소한 결과는 기존의 EMBASE, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials로부터 1980년부터 2008년까지의 연구결과에서 대부분의 경구용 혈당 강하제가 당화혈색소를 0.5~1.25% 낮추며 특히 Sulfonylurea계 약물이 1.0~1.25% 낮추었으며 또한 메타-회귀분석을 통해 기저 당화혈색소 수치가 1% 높을수록 6개월 치료 후 당화혈색소가 0.5% 더 낮아지는 결과와도 일치한다.[23,24]

반면에 DPP-4 Inhibitor의 투여용량은 혈당 강하능 감소 효과에 별다른 영향을 끼치지 않았다. 투여용량이 클수록 혈당 강하능의 감소 효과는 증가하였으나 유의성은 없었으며 이는 신부전이 있는 경우 용량을 감량하였으므로 비교 자체가 어려웠다. 또한 병용약물인 Metformin의 투여용량에 따른 혈당 강하능 감소 효과도 유의성이 나타나지 않았다. 운동 여부에 따른 혈당 강하능 감소 효과도 유의성은 없었는데 이는 환자 군의 식이, 생활습관, 음주 흡연 등의 충분한 자료 검토 등이 동시에 이루어지지 않은 결과로 볼 수 있겠다.

Sitagliptin 복용 군과 Vildagliptin 복용 군의 혈당 강하능을 비교 분석해보니 Vildagliptin 복용 군의 혈당강하능이 더 컸으나 유의한 차이가 없었다. 다만 subgroup으로 나누어 비교하였을 때 투여용량이 50 mg인 군, 병용약물이 Metformin 1종인 군, 체질량지수가 25 kg/m^2 미만인 군, Metformin 용량이 1000 mg 이상인 군에서 Vildagliptin이 Sitagliptin에 비해 유의하게 효과가 더 컸다.

DPP-4 Inhibitor의 안전성을 평가하기 위해 약물 이상반응을 조사한 결과 기존의 Sulfonylurea계에서 30% 까지 빈번하게 발생하는 저혈당증이 Sitagliptin 군에서는 발생하지 않았고 Vildagliptin 군에서는 2.8% 발생하였으며 두 군 모두에서 체중이 약간 감소하였다. 이는 기존의 연구에서 보여준 DPP-4 inhibitor가 Sulfonylurea계에 비해 저혈당의 부작용의 발현율 및 체중증가 발현율이 낮다는 결과와 일치한다.[25,26] 또한 양쪽 군의 baseline과 endpoint에서 수치 변화를 비교해 보았을 때, serum creatinine 수치는 거의 변화가 없었으며, AST, ALT는 두 군에서 증감 변화가 있었으나 투여 전후 평균값은 정상 범위를 유지한 결과로 보아 DPP-4 Inhibitor가 간기능 및 신기능을 악화 시키지 않는 것으로 사료된다. 본 연구 결과 한국인의 제2형 당뇨병에 있어 DPP-4 Inhibitor를 기존의 가장 효과적인 경구용 혈당 강하제인 Sulfonylurea계 약물과 유효성 및 안전성을 비교하였을 때, 두 계열의 혈당강하능은 거의 유사하며 DPP-4 Inhibitor에서 저혈당증의 부작용 발현율은 훨씬 적었으므로 안전한 약물의 가능성을 보여주었으나, 해당 약물의 단독 사용 및 충분한 환자수를 확보하여 추가 연구 진행이 필요할 것으로 사료된다. 또한 Sitagliptin과 Vildagliptin 두 약물을 비교하였을때 Vildagliptin이 더 효과가 좋은 약물임을 보여주었다. 증가하고 있는 제2형 당뇨병 환자의 효과적인 치료를 위해 앞으로 식이요법, 운동, 생활습관 및 복약순응도를 포함하여 용량, 용법, 병용약물에 따른 유효성과 안전성에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

감사의 말씀

이 논문은 2011년 정부(교육과학기술부)의 지원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(2011-0005660).

참고문헌

1) King, H., Aubert, R. E. and Herman, W. H. : Global burden of diabetes (1998), 1995~2025. prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* **21**, 1414 (1998).
2) Rotella, D. P. : Approaches for the control of type 2 diabetes. *Journal of Medicinal Chemistry* **47**, 4111 (2004).
3) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352**, 837 (1998).
4) American Diabetes Association : Standards of medical care in diabetes 2008. *Diabetes Car.* **31** S12 (2008).
5) Nathan, D. M., Buse, J. B. and Davidson, M. B. : Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consesus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* **29**, 1963 (2006).
6) Karasik, A., Aschner, P. and Katzeff, H. : Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials. *Current Medical Research and Opinion* **24**, 489 (2008).
7) Ahren, B. : Vildagliptin: novel pharmacological approach to treat type 2 diabetes. *Therapy* **5**, 79 (2008).

8) Deacon, C. F. and Holst, J. : Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a promising new therapeutic approach for the management type 2 diabetes. *International Journal of Biochemistry Cell Biology* **38**, 831 (2006).
9) Deacon, C. F., Johnsen, A. H. and Holst, J. J. : Degradation of glucagon- like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite *in vivo. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **80**, 952 (1995).
10) National Institute for Health and Clinical Excellence NICE : Type 2 diabetes: newer agents (2009).
11) Hanefeld, M., Herman, G. A. and Wu, M. : Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion* **23**, 1329 (2007).
12) Scott, R., Wu, L. and Sanchez, M. : Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice* **61**, 171 (2007).
13) Aschner, P., Kipnes, M. S. and Lunceford, J. K. : Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **29**, 2632 (2006).
14) Pratley, R. E., Jauffret-Kamel, S. and Galbreath, E. : Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Hormone and Metabolic Research* **387**, 423 (2006).
15) Pi-Sunyer, F. X. and Schweizer, A. Mills : Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* **76**, 132 (2007).
16) Dejager, S., Razac, S. and Foley, J. E. : Vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes; A 24 double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Hormone and Metabolic Research* **39**, 218 (2007).
17) Micromedex Healthcare Series: http;//www.micromedex.com.
18) Charles, F. L., Lora, L. A. and Morton, P. G. : *Drug information Handbook* 15th edition, Lexi-comp; pp. 829-832, pp. 1010-1013 (2007).
19) Mohan, V., Yang. W. and Son, H. Y. : Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. *Diabetes Research Clinical Practice* **83**, 106 (2009).
20) Richter, B., Bandeira-Echtler, E., Bergerhoff, K. and Lerch, C. L. : DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database System Review*, CD006789 (2008).
21) Nakanishi, S., Okubo, M., Yoneda, M., Jitsuiki, K., Yamane, K. and Kohno, N. : Comparison between Japanese-American living in Hawaii and Los Angeles and native Japaneses: the impact of lifestyle westernization on diabetes mellitus. *Biomedicine Pharmacotherapy* **58**, 571 (2004).
22) Petersen, P. H., Jorgensen, L. G. and Brandslund, I. : De Fine Olivarius N, Stahl M, Consequences of bias and imprecision in measurements of glucose and HbA1c for the diagnosis and prognosis of diabetes mellitus. *Scand J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* **240**, 51 (2005).
23) Sacks, D. B., Bruns, D. E., Goldstein, D. E., Maclaren, N. K., Mcdonald, J. M. and Parrott, M. : Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clinical Chemistry* **48**, 436 (2002).
24) Sherifali, D., Nerenberg, K., Pullenayegum, E., Cheng, J. E. and Gestein, H. C. : The effect of oral antidiabetic agents on A1c levels. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* **33**, 1859 (2010).
25) Nauck, M. A., Meininger, G. and Sheng, D. : Efficacy and safety of DPP-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind study. *Diabetes Obesity & Metabolism* **9**, 194 (2010).
26) Monami, M., Iacomelli, I., Marchionni, N. and Mannucci, E. : Dipeptydil peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* **20**, 224 (2010).