



## 제2형 당뇨병 환자에서 Metformin/Dipeptidyl Peptidase-4 저해제 병용요법과 Metformin/Sulfonylurea 병용요법간의 효과에 대한 비교 연구

박지혜<sup>1,2</sup> · 박선이<sup>3</sup> · 김재연<sup>1</sup> · 김주희<sup>3\*</sup> · 곽혜선<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>서울아산병원 약제팀, <sup>2</sup>이화여자대학교 임상보건과학대학원, <sup>3</sup>이화여자대학교 약학대학  
(2015년 4월 16일 접수 · 2015년 4월 30일 수정 · 2015년 5월 1일 승인)

### Comparative Effectiveness between Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors and Sulfonylureas in Combination with Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Ji Hye Park<sup>1,2</sup>, Sunny Park<sup>3</sup>, Jae Youn Kim<sup>1</sup>, Joo Hee Kim<sup>3\*</sup>, and Hye Sun Gwak<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Division of Pharmaceutical Services, Asan Medical Center, Seoul 388-736, South Korea

<sup>2</sup>Graduate School of Clinical Health Sciences, Ewha Womans University, Seoul 120-750, South Korea

<sup>3</sup>College of Pharmacy & Division of Life and Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, Seoul 120-750, South Korea

(Received April 16, 2015 · Revised April 30, 2015 · Accepted May 1, 2015)

#### ABSTRACT

**Objective:** Treatment with sulfonylureas in combination with metformin improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus (T2DM), but is associated with hypoglycemia and weight gain. This retrospective study aims to compare the effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitors and sulfonylureas as an add-on therapy to metformin in patients with T2DM. **Methods:** Data from medical records of 355 T2DM patients received therapy either DPP-4 inhibitors (DPP-4 inhibitor group) or sulfonylurea (SU group) in combination with metformin from 1 March 2009 to 30 September 2011 were retrospectively reviewed. Of total 355 patients, 231 patients were in DPP-4 inhibitor group and 124 patients were in SU group. Baseline Hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) level in SU group was higher than DPP-4 inhibitor group with a statistically significant difference (8.6% vs. 7.8%). Comparative analysis between DPP-4 inhibitor group and SU group was performed for HbA<sub>1c</sub> values, amounts of HbA<sub>1c</sub> changes, and rates of HbA<sub>1c</sub> changes from baseline at 6-month intervals and incidence rates of major cardiocerebral events. **Results:** SU group showed larger HbA<sub>1c</sub> changes in both amounts and rates compared to DPP-4 inhibitor group, although statistical significance was not found in all study periods. Proportions of patients with stable HbA<sub>1c</sub> (<6.5% or 7%) were significantly higher in DPP-4 inhibitor group than SU group (<6.5%: 30.4% vs. 13.4%, <7%: 72.3% vs. 41.2%). Time to achieve stable HbA<sub>1c</sub> (<6.5% was not significantly different, but time to achieve stable HbA<sub>1c</sub> (<7% was shorter in DPP4 inhibitor group than SU group with a significant difference. The incidence rate of cardiocerebral events in group of patients with or without previous events was 1.7%, not significantly lower than that in DPP-4 inhibitor group (4.0%). For newly encountered cardiocerebral events during the treatment, incidence rates of two groups did not differ significantly. **Conclusion:** DPP-4 inhibitors were as effective as sulfonylureas in achieving the HbA<sub>1c</sub> goal of less than 6.5% or 7% and cardiocerebral event rates did not differ between the two drugs.

**KEY WORDS:** dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sulfonylurea, efficacy, cardiocerebral event, type 2 diabetes mellitus

제2형 당뇨병은 인슐린 작용 부족에 의한 만성 고혈당증 상 태로서 각종 합병증을 초래하는 만성질환이다. 약 700,000명 을 대상으로 한 대규모 전향적 연구를 메타 분석한 결과에 의

하면, 제2형 당뇨병은 독립적 위험요소로서 심뇌혈관계 질환 발생 위험을 약 2배 증가시키며,<sup>1)</sup> 심혈관 질환은 당뇨병 환자 의 주요 사망원인으로 알려져 있다.<sup>2)</sup> 따라서, 당뇨병의 치료

\*Correspondence to: Hye Sun Gwak, College of Pharmacy & Division of Life and Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, Seoul 120-750, South Korea

Tel: +82-2-3277-4376, Fax: +82-2-3277-2851

E-mail: [hsgwak@ewha.ac.kr](mailto:hsgwak@ewha.ac.kr)

\*Co-correspondence to: Joo Hee Kim, College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, South Korea

Tel: +82-2-3277-4601, Fax: +82-2-3277-4599

E-mail: [elise.kim@ewha.ac.kr](mailto:elise.kim@ewha.ac.kr)

목적은 혈당을 낮추는 것뿐만 아니라 신장병증, 신경병증, 망막증 등 미세혈관 합병증과 심뇌혈관 질환을 예방하여 삶의 질을 향상시키고 나아가 생존율을 연장시키는데 있다. 혈당을 조절하면서 hemoglobin A<sub>1c</sub>(HbA<sub>1c</sub>, %) 수치를 1만큼 감소시키면 당뇨로 인한 사망은 21%, 뇌경색은 14%, 미세혈관 합병증은 37%의 위험을 감소시킬 수 있는 것으로 보고 되었다.<sup>3)</sup>

제2형 당뇨병 치료제로 biguanide계인 metformin, sulfonylurea (SU)계,  $\alpha$ -glucosidase 저해제, meglitinide계, dipeptidyl peptidase-4(DPP-4) 저해제, thiazolidinedione계 등의 경구 혈당 강하제가 사용되고 있다. 제 2형 당뇨병 환자의 1차 치료제로 주로 metformin이 사용되며 목표 혈당치에 이르지 못할 경우 다른 계열의 혈당 강하제를 추가하게 된다. 제2차 약물로 췌장의  $\beta$ -cell로부터 인슐린 분비를 자극하는 SU계열이 사용되나, 저혈당 유발, 체중 증가, 심뇌혈관계 질환 발생빈도의 증가 등의 제한점이 있다. 이 후, incretin 호르몬을 기반으로 하는 새로운 기전의 혈당 강하제가 개발되어 SU계열의 대체 약물로 주목 받고 있다.

DPP-4 저해제는 incretin 호르몬 중 하나인 glucagon-like polypeptide-1 (GLP-1)을 분해하는 효소를 선택적, 가역적으로 억제하므로 GLP-1의 혈중 농도를 증가시켜 인슐린 분비를 촉진시킨다. 여러 연구에서 DPP-4 저해제는 SU계열과 유사한 혈당 강하 효과를 보이고 저혈당 유발 및 체중 증가가 적게 발생한다고 보고하였다.<sup>4-8)</sup> 또한, DPP-4 저해제는 SU계열과 달리 심뇌혈관계 질환 발생빈도를 낮춘다는 연구들이 나오고 있다.<sup>9,10)</sup>

하지만, 국내에서 DPP-4 저해제와 SU계열 약물의 효과와 심뇌혈관계 질환 발생빈도에 대한 비교 연구는 부족한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 국내 DPP-4 저해제와 SU계열 약물을 병용하고 있는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 혈당 강하 효과와 심뇌혈관계 질환 발생빈도를 비교 연구하고자 하였다.

## 연구 방법

### 대상 환자 및 자료수집

본 연구에서는 서울 A병원의 제2형 당뇨병 진단을 받은 만 18세 이상 성인 환자 중에서 2009년 3월 1일부터 2011년 9월 30일 사이에 metformin과 DPP-4 저해제 또는 metformin과 SU계열 약물을 처방 받은 환자를 대상으로 하였다. 제외 기준은 1년 미만으로 복용한 환자, 1년 이내 metformin을 제외한 혈당 강하제를 복용한 환자, 항암치료를 받았거나 장기 이식 받은 환자, 1년 복용 후 추적관찰기간이 3개월 미만인 환자로 하였다.

자료는 전자의무기록을 통해 대상 환자의 성별, 나이, 체질량 지수(BMI, body mass index), metformin 복용 여부, 미세혈관 합병증 유무, 고혈압 여부, 고지혈증 동반 여부, 심뇌혈관계

질환 과거력, 흡연 여부, 음주 여부, 병용약물을 조사하였다. 복용시점에서 추적관찰 종료시점까지 HbA<sub>1c</sub> 수치를 6개월 간격으로 조사하였으며 측정 기간이 일정치 않을 경우, 최대한 6개월 간격에 근접한 수치를 포함시켰고 심뇌혈관계 질환 발생 여부도 파악하였다.

### 자료분석

수집한 자료들은 metformin과 DPP-4 저해제를 복용한 환자군과 metformin과 SU계 약물을 복용한 환자군으로 나누어 분석하였다. 대한당뇨학회에서 제시한 HbA<sub>1c</sub> 치료 목표인 6.5% 미만, 미국당뇨학회에서 정의한 치료 목표인 7% 미만을 기준으로 하여 복용 후 HbA<sub>1c</sub> 수치가 3번 연속으로 목표치에 도달한 경우를 목표 안정 HbA<sub>1c</sub> 수치로 정의하였다. 두 군의 약물 효과를 비교하기 위해 각 기간별 HbA<sub>1c</sub> 수치변화, 기본수치로부터의 변화량(amounts of HbA<sub>1c</sub> changes) 및 변화율(rates of HbA<sub>1c</sub> changes)을 아래 식에 따라 비교하였다.

$$\text{HbA}_{1c} \text{ 변화량} = |\text{각 기간에서의 HbA}_{1c} - \text{HbA}_{1c} \text{ 기본수치}|$$

$$\text{HbA}_{1c} \text{ 변화율} = \frac{|\text{각 기간에서의 HbA}_{1c} - \text{HbA}_{1c} \text{ 기본수치}|}{\text{HbA}_{1c} \text{ 기본수치}}$$

또한 두 군에서의 HbA<sub>1c</sub> 반응율은 목표 안정 HbA<sub>1c</sub> 수치에 도달한 환자수와 도달하는데 걸린 기간을 기준으로 비교하였다. 두 약물군의 심뇌혈관계 질환 발생빈도를 분석하고, 과거력이 있는 환자와 과거력이 없는 환자로 분류하여 각 약물군을 비교하였다. 심뇌혈관계 질환은 심방세동, 심근경색, 협심증, 뇌경색, 뇌출혈과 경피적 관상동맥 중재술, 관상동맥 우회술을 포함시켰다. 심방세동은 심전도 및 심초음파에서 이상소견이 있는 경우 심근경색은 가슴 통증과 심장 바이오 마커 상승, 심전도 이상 중 2개 이상을 만족하는 경우, 협심증은 휴식할 때도 가슴 통증이 있고 24시간 내 병원을 방문했으며 심전도 이상이나 심초음파 이상이 있거나 중재시술이 필요한 경우<sup>11)</sup> 또는 의무기록에 심방세동, 심근경색, 협심증이라는 전문의의 진단이 있는 경우로 각각 정의하였다. 뇌경색과 뇌출혈은 뇌의 컴퓨터 단층 촬영이나 자기 공명 영상 등 영상연구(imaging studies)를 하였고 이를 바탕으로 전문의가 확진한 경우로 정의하였다.<sup>11)</sup>

### 통계분석

통계처리는 IBM SPSS Statistics 21 for window를 이용하였다. 두 군의 기본 특성, 약물의 효과 및 심뇌혈관계 질환 발생빈도를 비교는 unpaired t-test, chi-squared test를 사용하였다. 목표 안정 HbA<sub>1c</sub> 수치에 도달하는데 걸린 시간은 Kaplan-Meier survival curve로 나타내고 log-rank test를 하였다. 유의 확률(p-value)이 0.05 미만일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 판단

하였다.

## 연구 결과

### 대상환자의 특성

2009년 3월 1일부터 2011년 9월 30일까지 만 18세 이상의 제2형 당뇨병 환자 중 metformin과 DPP-4 저해제 또는 metformin과 SU계열 약물을 처방 받은 환자는 총 3,132명이었다. 이 중 1년 미만으로 복용한 환자 2,004명, 이전에 metformin을 제외한 혈당 강하제를 복용했던 환자 740명, 항암제를 투여 받았거나 이식 받은 환자 16명, 1년 복용 후 추적관찰기간이 3개월 미만인 환자 17명을 제외하고 최종 연구 대상자는 355명이었다.

Metformin과 DPP-4 저해제를 처방 받은 군(DPP-4 저해제군)에서 남성이 156명(67.5%)이었고 평균 연령은 55.0세, 평균 체질량 지수는 25.7 kg/m<sup>2</sup>이었다. Metformin과 SU계열을 처방 받은 군(SU계열군)은 남성이 76명(61.3%) 이었고 평균 연

령은 55.6세, 평균 체질량 지수가 25.4 kg/m<sup>2</sup>이었다. 미세혈관 합병증을 동반한 환자는 DPP-4 저해제군에서 19명(8.2%), SU계열군에서 23명(18.5%)으로 통계적으로 유의한 차이가 있었고(p = 0.004), 병용 약물 중 이노제 병용 환자들에서 DPP-4 저해제군 19명(8.2%), SU계열군 19명(15.3%)으로 유의한 차이를 보였다(p = 0.039). 이 외 특성에서 과거 심뇌혈관계 질환 과거력이 있는 환자수는 DPP-4 저해제군에서 26명(11.3%), SU계열군에서 20명(16.1%)로 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 나머지 특성에서도 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

### DPP4 저해제군과 SU계열군의 기간별 혈중 HbA<sub>1c</sub> 수치 비교

첫 복용 시점을 기본수치로 하여 DPP-4 저해제군과 SU계열군에서 HbA<sub>1c</sub>의 수치 변화를 복용 후 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54개월 간격으로 분석하였다. 각 기간별로 비교 하였을 때,

**Table 1.** Patient baseline characteristics of DPP-4 inhibitor group and SU group.

	DPP-4 inhibitor group (n = 231)	SU group (n = 124)	p-value
	n (%)	n (%)	
Gender			0.239
Male	156 (67.5)	76 (61.3)	
Female	75 (32.5)	48 (38.7)	
Age (year, Mean ± SD)	55.0 ± 9.0	55.6 ± 10.5	0.562
BMI (kg/m <sup>2</sup> , Mean ± SD)	25.7 ± 3.2	25.4 ± 3.0	0.453
Previous metformin use	95 (41.1)	56 (45.2)	0.463
Micro-vascular complications	19 (8.2)	23 (18.5)	0.004
Hypertension	102 (44.2)	66 (53.2)	0.103
Hyperlipidemia	150 (64.9)	81 (65.3)	0.942
History of Cardiocerebral events	26 (11.3)	20 (16.1)	0.192
Smoking	52 (34.0)	26 (31.7)	0.724
Alcohol	70 (47.0)	41 (50.0)	0.660
Use of medications			
ACE inhibitor	12 (5.2)	4 (3.2)	0.394
ARB	64 (27.7)	41 (33.1)	0.292
CCB	52 (22.5)	35 (28.2)	0.233
β-blocker	24 (10.4)	17 (13.7)	0.351
Diuretic	19 (8.2)	19 (15.3)	0.039
Nitrate	12 (5.2)	5 (4.0)	0.625
Digoxin	4 (1.7)	2 (1.6)	1.000
Warfarin	2 (0.9)	1 (0.8)	1.000
Aspirin	55 (23.8)	29 (23.4)	0.929
Anti-platelet	24 (10.4)	12 (9.7)	0.832
Statin	119 (51.5)	56 (45.2)	0.254
Other lipid - lowering agents	20 (8.7)	9 (7.3)	0.646

DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4); SU (sulfonylurea); BMI (body mass index); ACE (angiotensin converting enzyme); ARB (angiotensin receptor blocker); CCB (calcium channel blocker)

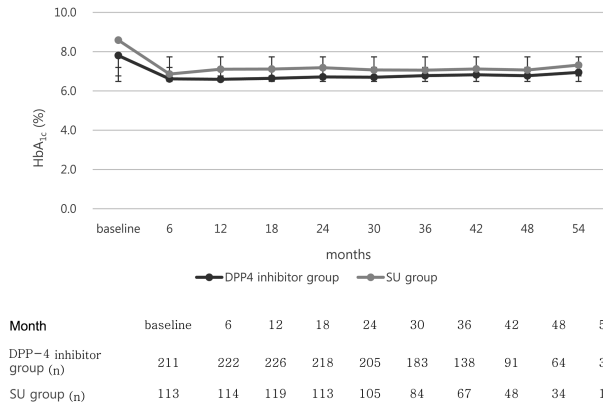


Fig. 1. HbA<sub>1c</sub> values after DPP-4 inhibitor and SU along with metformin administration.

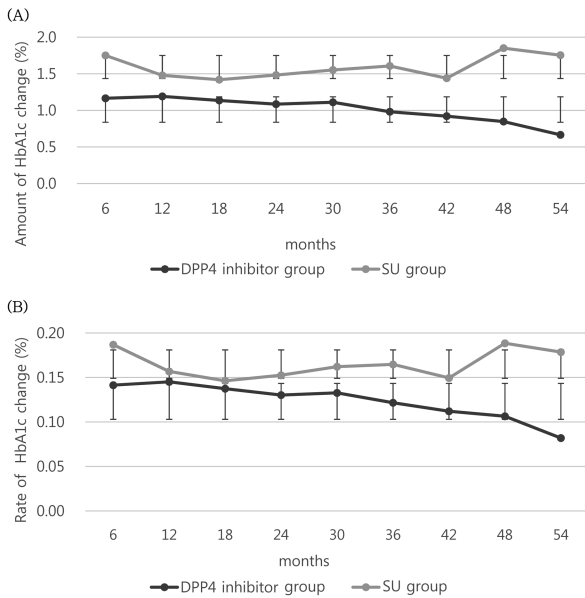


Fig. 2. Amount (A) and rate (B) of HbA<sub>1c</sub> change from baseline. Data are expressed as the mean ± SD.

기본수치에서부터 48개월까지 두 약물간의 평균 HbA<sub>1c</sub> 수치에서 유의한 차이를 보였으며, 54개월에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1).

각 기간별 HbA<sub>1c</sub>의 기본수치로부터의 변화량은 DPP-4 저해제군과 SU계열군에서 18개월 시점을 제외한 모든 시점에서 유의한 차이를 보였고 DPP-4 저해제군보다 SU계열군에서 더 많이 감소량을 나타냈다(Fig. 2(A)). 변화율은 6, 12, 36, 48, 54개월에서 SU계열군에서 더 많은 변화를 보였으나, 18, 24, 30, 42 개월에서는 두 계열군에서 유의한 차이를 보이지 않았

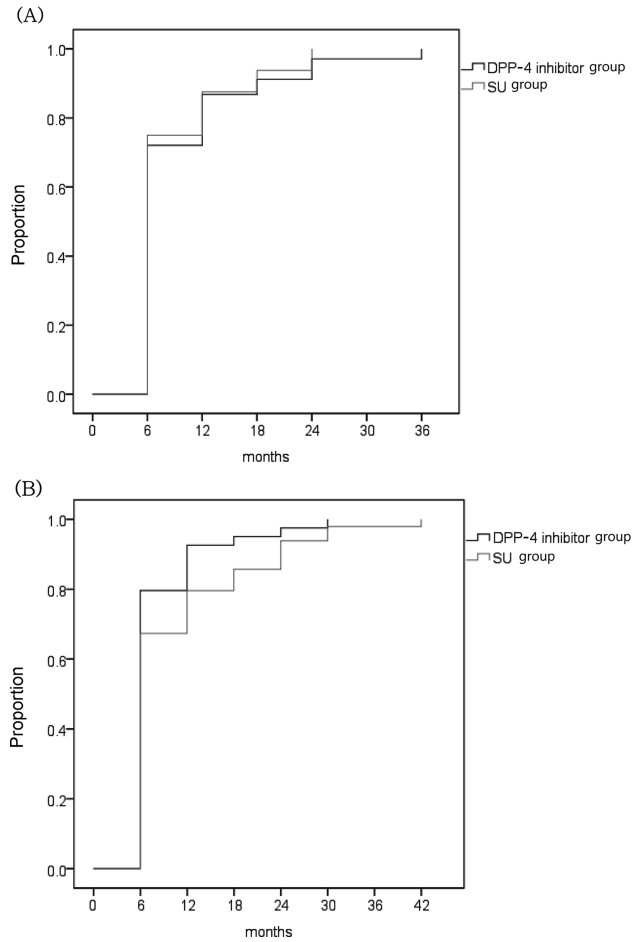


Fig. 3. Time to achieve stable HbA<sub>1c</sub> < 6.5% (A) and HbA<sub>1c</sub> < 7% (B).

다(Fig. 2(B)).

### DPP4 저해제군과 SU계열군에서 HbA<sub>1c</sub> 반응율 비교

복용 후 3번 이상 HbA<sub>1c</sub>를 측정환 환자를 대상으로 3번 이상 HbA<sub>1c</sub> 수치가 6.5% 미만을 유지한 환자는 DPP-4 저해제군에서 68명(30.4%), SU계열군은 16명(13.4%)이었고, 7% 미만을 유지한 환자는 DPP-4 저해제군은 162명(72.3%), SU계열군은 49명(41.2%)이었으며 두 조건에서 모두 두 군간에 유의한 차이가 있었다(p = 0.001, p < 0.001). 또한, 목표 안정 HbA<sub>1c</sub> 수치 중 6.5% 미만에 도달하는데 걸린 기간은 서로 차이가 없었지만(Fig. 3(A)), 7% 미만에는 DPP-4 저해제군이 유의한 차이로 더 빠른 기간 내에 도달하였다(Fig. 3(B)).

### DPP4 저해제군과 SU계열군의 심뇌혈관계 질환 발생빈도 비교

심뇌혈관계 질환 과거력이 있는 환자를 포함한 경우, DPP-4 저해제군에서는 4건(1.7%), SU계열군에서는 5건(4.0%)이 발생하였다. 질환별로 보면, DPP-4 저해제군에서는 심방세동,

**Table 2.** Incidence rates of cardiocerebral events.

	Patients with or without previous cardiocerebral events			Patients without previous cardiocerebral events		
	DPP-4 inhibitor group	SU group	p- value	DPP-4 inhibitor group	SU group	p- value
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
A.fib	1 (0.4)		-	1 (0.5)		-
Cerebral hemorrhage	1 (0.4)		-	1 (0.5)		-
Cerebral infarction		3 (2.4)	-		1 (1.0)	-
TIA	1 (0.4)		-	1 (0.5)		-
PCI	1 (0.4)	2 (1.6)	-	-	-	-
Total events	4 (1.7)	5 (4.0)	0.286	3 (1.5)	1 (1.0)	> 0.05

A.fib (atrial fibrillation); TIA (transient ischemic attack); PCI (percutaneous coronary intervention)

뇌출혈, 일과성 허혈 발작, 경피적 관상동맥 중재술이 각각 1건, SU계열군에서는 뇌경색 3건, 경피적 관상동맥 중재술 2건이 발생하였다. SU계열군에서 심뇌혈관계 질환 과거력이 있었던 1명의 환자에서 뇌경색과 경피적 관상동맥 중재술이 함께 발생하였다. 심뇌혈관계 질환 과거력이 있었던 환자를 제외한 경우에는 DPP-4 저해제군에서 심방세동, 뇌출혈, 일과성 허혈 발작이 각각 1건씩 발생하여 총 3건(1.5%)이, SU계열군에서는 뇌경색 1건(1.0%)만 발생하였다(Table 2).

## 고찰 및 결론

본 연구는 만 18세 이상의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 DPP-4 저해제와 SU계열 약물의 효과를 비교하기 위해 복용 시점에서의 HbA<sub>1c</sub> 수치를 기본으로 하여 6개월 간격으로 HbA<sub>1c</sub>의 변화에 대해 다양한 방법으로 분석하였고, 심뇌혈관계 질환 발생빈도를 심뇌혈관 질환 과거력 유무에 따라 비교하였다.

환자의 HbA<sub>1c</sub> 기본 수치로부터의 변화량이 거의 모든 기간에서 DPP-4 저해제군보다 SU계열군에서 더 크게 나타났고, 변화율도 SU계열군에서 DPP-4 저해제군보다 더 큰 감소량을 나타냈다. SU계열 약물의 HbA<sub>1c</sub> 감소에 대한 메타분석 연구 결과에 의하면, SU 단독요법은 placebo 보다 평균 1.5%, 병용요법에서는 평균 1.6%를 감소시킨다고 하였고,<sup>12)</sup> 경구 혈당 강하제들을 비교한 연구에서도  $\alpha$ -glucosidase 저해제, biguanide계, DPP-4 저해제, meglitinide계는 1% 이하로 감소시키는 반면, SU계와 thiazolidinedione계는 1.25% 감소시켜 SU계는 다른 계열의 약물에 비해 HbA<sub>1c</sub>를 더 많이 감소시키는 효과를 보였다.<sup>13)</sup> 이에 반해, DPP-4 저해제의 HbA<sub>1c</sub> 감소효과에 대한 연구에서 placebo와 비교하면 확실한 감소효과를 보였으나 다른 혈당 강하제와의 비교에서는 감소효과에 있어서 유의한 차이를 보이지 않았다.<sup>14)</sup>

연구 결과에서 나타난 HbA<sub>1c</sub> 변화량에 있어서 SU계열군이 더 높은 효과를 보인 것은 대상 환자들의 HbA<sub>1c</sub> 기본수치의

영향으로 추측된다. 연구 대상 환자들의 HbA<sub>1c</sub> 기본수치는 SU계열군이 DPP-4 저해제군에 비해 높았는데, 연구결과에서 나타난 SU계열군의 더 높은 HbA<sub>1c</sub> 변화량은 HbA<sub>1c</sub> 기본수치가 높을수록 일정 기간 치료 후 감소효과가 크다고 발표된 다음과 같은 연구결과들과 부합된다. SU계열과 DPP-4계열을 포함한 주요 경구 혈당강하제의 기본수치에 따른 HbA<sub>1c</sub> 감소효과를 비교한 연구들에서 약물작용 기전에 관계없이 기본수치 HbA<sub>1c</sub>가 높을수록 일정 기간 치료 후 더 많이 감소한다고 보고되었다.<sup>15,16)</sup> 대상 환자들의 기본 수치를 보정하기 위하여 HbA<sub>1c</sub> 변화량을 기본수치로 나눈 변화율을 산출하였다. 비록 모든 기간에서 변화율에 유의한 차이를 보이지 않았으나 단편적으로 SU계열군이 DPP-4 저해제군에 비해 더 효과적으로 HbA<sub>1c</sub>를 감소시키는 것으로 나타났다.

HbA<sub>1c</sub> 반응을 비교에서 목표 안정 HbA<sub>1c</sub> 수치를 갖는 환자 수는 SU계열군보다 DPP-4 저해제군에서 유의한 차이로 더 많았다(< 6.5%: 13.4% vs 30.4%, < 7%: 41.2% vs 72.3%). 또한 목표 안정 HbA<sub>1c</sub> 수치 중 6.5% 미만에 도달하는데 걸린 기간은 차이가 없었지만, 7% 미만에는 DPP-4 저해제군이 유의한 차이로 더 빠른 기간 내에 도달하였다. 이는 DPP-4저해제들에 대한 비교 연구에서 환자의 HbA<sub>1c</sub> 기본수치가 낮을수록 목표수치 7% 미만에 도달할 수 있는 기회가 높았다는 결과<sup>17)</sup>와 부합한다.

심뇌혈관계 질환 발생은 과거력이 있는 환자를 포함하면 DPP-4 저해제군에서 발생빈도가 좀 더 낮았으나 유의한 차이는 아니었고, 과거력이 없는 환자들로만 비교하면 유사한 빈도를 보였다. SU계열 약물의 심뇌혈관계 발생에 대한 메타 분석에서 SU계열은 제2형 당뇨병환자의 사망률과 뇌경색의 위험이 높은 것으로 나타나지만, 심뇌혈관계질환으로 인한 사망, 심근 경색, 뇌경색, 급성 심혈관 질환, 심부전을 포함하는 MACE (major adverse cardiac event)의 발생에는 영향을 미치지 않았다고 연구된 바 있다.<sup>18)</sup> 한편, metformin과 병용된 DPP-4저해제와 SU계 약물에 대한 관찰 연구에서는 SU계 약물 병용요법이 DPP-4 저해제 약물 병용요법에 비해 사망과 MACE의 발

생빈도가 높았다.<sup>19)</sup> 최근에 발표된 후향적 연구에서는 DPP-4 저해제 약물 병용요법은 SU계 약물 병용요법에 비해 사망률과 심혈관계 질환 위험을 낮춘 것으로 보고 되었다.<sup>20)</sup> 따라서, 현재 DPP-4 저해제와 SU계 약물의 심뇌혈관계 질환 발생에 대한 연구 결과는 일관성이 부족하여 명확한 결론을 제시하기 어려운 시점이다.

본 연구는 후향적 연구라는 한계로 자료 수집이 완전하지 못하였고 환자들의 추적 관찰 기간이 일정치 않아 HbA<sub>1c</sub>를 정확한 시기에 측정하지 못했으며 모든 연구 자료가 기록에 의존했다는 점, 연구 대상수가 적었고 단일 센터 연구라는 취약점을 가진다. 또한 SU계열군의 HbA<sub>1c</sub> 기본수치가 유의한 차이로 더 높아 HbA<sub>1c</sub> 변화 효과에 대한 직접적인 비교에 한계가 있었다. 또한 SU계열군 환자들이 DPP-4 저해제군보다 미세혈관 합병증이 더 많이 동반된 것으로 보아 SU계열군 환자들의 당뇨병 유병기간이 더 길었거나 치료 시기가 적절치 않았던 것으로 추정된다.

그러나, 국내 환자를 대상으로 DPP-4 저해제와 SU계열 약물의 병용요법 HbA<sub>1c</sub> 감소 효과와 심뇌혈관계 발생빈도를 직접 비교한 연구는 최초라는 점에 의의가 있다.

결론적으로 본 연구에서 metformin의 병용 약물로서 DPP-4 저해제와 SU계열은 유사한 혈당 강하 효과를 보이며, 심뇌혈관계 발생빈도에 있어 유의한 차이가 없었다. 앞으로 대규모의 전향적, 다 기관 연구들이 시행되어 제2형 당뇨병 환자들에게 혈당 조절 및 심뇌혈관계 질환을 고려한 약물요법 지침에 도움이 되기를 기대한다.

## 참고문헌

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, *et al.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375(9733):2215-22.
2. Morrish, NJ, Wang, SL, Stevens, LK, *et al.* Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001;44(Suppl. 2):S14-S21.
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, *et al.* Association of glycaemia with macrovascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;32(7258):405-12.
4. Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med* 2010;27(3):318-26.
5. Seck T, Nauck M, Sheng D, *et al.* Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010;64(5):562-76.
6. Gallwitz B, Rosenstock J, Emser A, *et al.* Linagliptin is more effective than glimepiride at achieving a composite outcome of target HbA<sub>1c</sub> < 7% with no hypoglycaemia and no weight gain over 2 years. *Int J Clin Pract* 2013;67(4):317-21.
7. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369-83.
8. Zhang Y, Hong J, Chi J, *et al.* Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30(3):241-56.
9. Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JB, *et al.* Treatment persistence, hypoglycaemia and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas: a primary care database analysis. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(1):55-61.
10. Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, *et al.* Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012;110(6):826-33.
11. Green JB, Bethel MA, Paul SK, *et al.* Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TESCO) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013;166(6):983-9.
12. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, *et al.* Estimating the effect of sulfonylurea on HbA<sub>1c</sub> in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56(5):973-84.
13. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, *et al.* The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33(8):1859-64.
14. Park H, Park C, Kim Y, *et al.* Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2012;46(11):1453-69.
15. DeFronzo RA, Stonehouse AH, Han J, *et al.* Relationship of baseline HbA<sub>1c</sub> and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med* 2010;27(3):309-317.
16. Bloomgarden ZT, Dodis R, Viscoli CM, *et al.* Lower baseline glycemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy. *Diabetes Care* 2006;29(9):2137-9.
17. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA<sub>1c</sub> target of < 7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(7):594-603.
18. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(10):938-53.
19. Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, *et al.* Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(10):977-83.
20. Yu OH, Yin H, Azoulay L. The combination of DPP-4 inhibitors versus sulfonylureas with metformin after failure of first-line treatment in the risk for major cardiovascular events and death. *Can J Diabetes* 2015, Epub ahead of print.