



## 제 2형 당뇨병 환자에서 Metformin과 병용 시 Dapagliflozin과 Sitagliptin의 효능 비교

강보경<sup>1,2#</sup> · 안숙희<sup>3#</sup> · 김재연<sup>2</sup> · 곽혜선<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup>이화여자대학교 임상보건융합대학원, <sup>2</sup>서울아산병원 약제팀, <sup>3</sup>원광대학교 약학대학, <sup>4</sup>이화여자대학교 약학대학  
(2017년 6월 26일 접수 · 2017년 6월 27일 수정 · 2017년 6월 27일 승인)

### Comparisons of Efficacy between Dapagliflozin and Sitagliptin in Combination with Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Bo Kyeong Kang<sup>1,2#</sup>, Sook Hee An<sup>3#</sup>, Jae Youn Kim<sup>2</sup>, and Hye Sun Gwak<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Clinical & Public Health Convergence, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

<sup>2</sup>Division of Pharmaceutical Services, Asan Medical Center, Seoul 05535, Republic of Korea

<sup>3</sup>College of Pharmacy, Wonkang University, Iksan 54538, Republic of Korea

<sup>4</sup>College of Pharmacy & Division of Life and Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

(Received June 26, 2017 · Revised June 27, 2017 · Accepted March June 27, 2017)

#### ABSTRACT

**Objectives:** This study aimed to compare effects on glycemic control and weight loss between the metformin/dapagliflozin combination and the metformin/sitagliptin combination in type 2 diabetic patients. **Methods:** This study retrospectively reviewed the medical records, from January 1<sup>st</sup> 2015 to March 31<sup>st</sup> 2016, of type 2 diabetic patients who were older than 18 and were prescribed with dapagliflozin or sitagliptin in combination with metformin. Hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) levels and weights were measured every 3 months. **Results:** The dapagliflozin group showed a greater decrease in HbA<sub>1c</sub> levels after 3 months (-0.75% vs. 0.01%, P<0.001), 6 months (-0.36% vs. 0.08%, P=0.029), and 9 months (-0.53% vs. 0.08%, P=0.046) compared to the sitagliptin group. Also, the dapagliflozin group showed a greater significant decrease in the rate of change in HbA<sub>1c</sub> levels after 3 months (-0.09 vs. 0.01, P<0.001), 6 months (-0.04 vs. 0.01, P=0.031), 9 months (-0.07 vs. 0.02, P=0.029), and 12 months (-0.05 vs. 0.05, P=0.047). Furthermore, the dapagliflozin group showed a greater decrease in amount of weight change after 3 months (-2.46 kg vs. 0.37 kg, P<0.001), 6 months (-3.02 kg vs. 0.13 kg, P<0.001), and 9 months (-2.27 kg vs. 0.50 kg, P=0.002). Finally, the dapagliflozin group showed a greater decrease in the rate of change in weight after 3 months (-3.10% vs. 0.52%, P<0.001), 6 months (-3.83% vs. 0.21%, P<0.001), 9 months (-2.84% vs. 0.79%, P=0.002), and 12 months (-4.91% vs. 0.44%, P<0.001). **Conclusions:** It was concluded that dapagliflozin is more effective than sitagliptin for type 2 diabetic patients.

**KEY WORDS:** Dapagliflozin, sitagliptin, metformin, glycemic control, weight loss

제 2형 당뇨병은 세계적으로 유병률이 증가하고 있는 만성 대사성 질환으로, 우리나라도 사회 경제적인 발전으로 과식, 운동부족, 스트레스 증가 등의 원인으로 인해 유병률이 급격히 상승하였다. 또한 한국인 사망원인 중 당뇨병이 차지하는 비율도 점차 증가하여 2014년 통계에 따르면 한국인 사망원인 비율 6위에 오르기도 하였다.<sup>1)</sup> 당뇨병은 특히 중증의 저혈당, 케톤산증 등과 같은 급성합병증으로 인한 입원과 만성합병증에 의

한 심혈관 질환으로 인해 삶의 질 저하에 큰 영향을 미칠 수 있다. 따라서 합병증 예방을 위해 철저한 혈당 조절이 요구되며,<sup>2,4)</sup> 현재 우리나라는 HbA<sub>1c</sub>(hemoglobin A<sub>1c</sub>) 수치를 6.5%로 설정하여, 중증의 저혈당 혹은 다른 부작용이 없다면 정상 수치 근처로 개별적으로 조절할 것을 권장하고 있다.<sup>5)</sup>

혈당 조절을 위한 1 차 약제로는 metformin 이 권장되고 있으며 조절이 어렵거나 필요 시 2차, 3차 약제를 추가하도록 권장된

\*Correspondence to: Hye Sun Gwak, College of Pharmacy & Division of Life and Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, 52 Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul 03760, Republic of Korea

Tel: +82-2-3277-4376; Fax: +82-2-3277-2851; E-mail: hsgwak@ewha.ac.kr

#The authors equally contributed to this work.

다. 2차, 3차 약제로는 다양한 기전을 가진 혈당강하제가 쓰여져 왔고, 최근에도 새로운 혈당강하제의 개발이 이루어져왔다.

그 중 dapagliflozin은 sodium-glucose co-transporter subtype 2 (SGLT2)를 억제, 혈중 포도당을 뇨로 배설시켜 혈당강하작용을 나타낸다. Dapagliflozin은 sulfonylurea계 약물과 달리 인슐린에 의존하지 않고 혈당을 조절하며 소변으로 당을 배출시켜 체중감소 효과도 나타낸다.<sup>6-8)</sup> 여러 연구에 따르면 기존의 경구용 혈당강하제와 dapagliflozin을 병용하였을 때, 공복혈장혈당(fasting plasma glucose, FPG) 감소, 경구당부하검사(oral glucose tolerance test, OGTT)수치 감소, 당화혈색소(hemoglobin A<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>) 감소, 체중 감소를 확인할 수 있었다.<sup>9-15)</sup> 약물치료와 더불어, 당뇨병 환자들에게 합병증 예방을 위한 운동요법 또는 식이요법 등의 생활습관 개선은 필수적이므로, 표준체중을 유지하는 것은 중요하다. 따라서 dapagliflozin은 체중감소효과가 있다는 연구 결과로 인해 새로운 경구용 혈당강하제로서 주목 받게 되었다.<sup>6-8)</sup>

마찬가지로 2006년 개발된 dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) 저해제는 저혈당, 체중증가 부작용이 다른 혈당강하제에 비해 적게 발생한다고 보고되어 유사한 혈당강하효과를 보인 sulfonylurea계 약물에 대체되어 선택되어 왔다.<sup>16,17)</sup>

하지만 우리나라에서 제 2형 당뇨병 환자에서 dapagliflozin과 DPP4 저해제의 효능 대한 직접 비교 연구는 부족하다. 본 연구에서는 dapagliflozin과 여러 종류의 DPP4 저해제 중에서도 사용량이 가장 많은 sitagliptin을 복용하고 있는 환자를 대상으로 metformin과 병용 시 혈당강하효과와 체중감소효과를 비교하여 제 2형 당뇨병 환자들에게 최적의 약물요법의 근거를 마련하고자 하였다.

## 연구 방법

### 연구대상

본 연구는 제 2형 당뇨병 환자 중 2015년 1월 1일부터 2016년 3월 31일까지 서울 A병원에서 metformin과 dapagliflozin 또는 metformin과 DPP4 저해제인 sitagliptin을 처방받은 만 18세 이상인 환자를 대상으로 하였다. 본 연구의 약물용량과 용법은 dapagliflozin 10 mg 하루 한 번 복용, sitagliptin 100 mg 하루 한 번 복용이고 제외 기준은 다음과 같다: 연구기간 동안 metformin을 제외한 다른 혈당 강하제를 복용한 환자, insulin 제제를 투여받는 환자, 항암치료를 받았거나 이식을 받은 환자, 추적관찰기간이 3개월 미만이거나 추적관찰이 불가능한 환자.

본 연구는 임상연구심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받은 시험 계획서(과제번호 2016-0557)에 따라 진행 되었으며, 식품의약품안전처 및 의약품 규제조화국제회의(International Conference on Harmonization, ICH)에서 정한 임상시험 관리기준(Good Clinical Practice, GCP)에 따라

수행되었다.

### 자료수집

자료는 전자의무기록을 바탕으로 복용시작 시점부터 추적관찰기간 종료시점까지 수집하였다. 추적관찰 종료시점은 해당약물 복용중단, 다른 계열의 혈당강하제로 변경 또는 추가, metformin 용량증량 또는 감량, 연구기간 종료일인 2016년 3월 31일 중 마지막 HbA<sub>1c</sub>를 측정된 시점으로 하였다.

본 연구는 후향적 연구로 포함 기준에 해당하는 환자에 대하여 다음의 자료를 수집하였다: 성별, 나이, 키, 체중, 체질량지수(body mass index, BMI), metformin 용량, 연구기간 동안 약물복용시작 날짜, 최종 처방날짜, 추적관찰기간, 매 외래 진료 시의 혈액검사 수치(HbA<sub>1c</sub>, glucose, cholesterol, serum creatinine (Scr)), Cockcroft-Gault 공식을 이용한 크레아티닌 청소율(creatinine clearance, CrCl), 흡연, 음주, 고혈압, 고지혈증 동반여부, 심뇌혈관계 질환 과거력, 병용약물(angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, angiotensin receptor blocker (ARB), calcium channel blocker (CCB), β-blocker, 이노제, statin 등 지질저하제, nitrate 계열 약물, digoxin, warfarin, aspirin, 항혈소판제).

### 자료 분석

수집한 자료들은 metformin과 dapagliflozin을 처방받은 환자군과 metformin과 DPP4 저해제 중 sitagliptin을 처방받은 환자군으로 나누어 분석하였다. 두 군의 약물 효능 비교를 위해 연구기간 동안 HbA<sub>1c</sub>의 첫 측정시점의 값을 기본값으로 하여 3개월 간격으로 측정된 HbA<sub>1c</sub>를 바탕으로 각 기간별 HbA<sub>1c</sub>와 기본값과의 차이(변화량)를 비교하였다. 이 때, 정확한 측정시점이 아닌 경우, ±1개월은 가까운 개월 수에 포함시켰다. 기본수치 보정을 위해 기본값으로부터의 변화율을 비교하였다.

$$\text{변화량} = \text{각 기간에서의 HbA}_{1c} - \text{HbA}_{1c} \text{ 기본 값}$$

$$\text{변화율} = \frac{\text{각 기간에서의 HbA}_{1c} - \text{HbA}_{1c} \text{ 기본 값}}{\text{HbA}_{1c} \text{ 기본 값}}$$

또한 환자의 체중을 비교하여 연구기간 동안 체중의 첫 측정시점의 값을 기본값으로 하여 3개월 간격으로 측정된 체중을 바탕으로 각 기간별 체중과 기본값과의 차이(변화량)를 비교하였다. 마찬가지로 정확한 측정시점이 아닌 경우, ±1개월은 가까운 개월 수에 포함시켰다. 기본값으로부터의 변화량 및 변화율을 아래 식에 따라 비교하였다.

$$\text{변화량} = \text{마지막 측정 시점의 체중} - \text{체중 기본 값}$$

$$\text{변화율(\%)} = \frac{\text{마지막 측정 시점의 체중} - \text{체중 기본 값}}{\text{체중 기본 값}} \times 100$$

**Randomization 방법 및 통계분석**

Sitagliptin/metformin군에 포함되는 환자는 stratified random sampling 방법을 사용하여 dapagliflozin/metformin군 환자와 성별, 나이, 복용하는 metformin 용량을 바탕으로 randbetween 함수를 이용하여 무작위 선정하였다.

연구 대상자의 일반적인 특성을 알아보기 위하여 빈도 분석과 기술통계량을 비교하였다. 두 군의 차이를 분석하기 위해서 연속형 변수는 unpaired t-test를 이용하였고, 범주형 변수는 chi-squared test를 이용하였다. 본 연구의 분석은 유의 확률(p-value)이 0.05 미만일 때 통계학적 유의성이 있는 것으로 판단하였으며, 통계 처리는 SPSS software package (version 23) for windows 를 사용하였다.

**연구 결과**

제 2형 당뇨병 환자 중 2015년 1월 1일부터 2016년 3월 31일 까지 서울 A병원에서 metformin과 dapagliflozin을 처방받은 (dapagliflozin군) 만 18세 이상인 환자는 총 222명으로 연구기간 동안 metformin을 제외한 다른 혈당강하제를 복용한 환자 2명, 추적관찰기간이 3개월 미만인 환자 104명, 추적관찰이 불

가능한 환자 24명, sitagliptin 병용 환자 9명을 제외하고 연구 대상자는 83명이었다. 또한 metformin과 sitagliptin을 처방 받은 (sitagliptin군) 환자들은 만 18세 이상 환자 중에서 나이, 성별, 복용하는 metformin 용량을 바탕으로 계층화하여 stratified randomization을 하여 선정되었다. Randomization 과정에서 두 군간 1:1 matching 되지 않는 환자가 8명 발생하여 제외하여 최종 연구 대상자는 각 군당 75명으로 총 150명이었다(Figure 1, Table 1).

각 연구 대상 군에서 나이, 키, total cholesterol, Scr, CrCl 수치, 흡연, 음주여부는 평균에 유의한 차이가 없었으나 체중, BMI, HbA<sub>1c</sub>, glucose 농도, 추적관찰기간, 동반 질환에서는 고혈압을 동반한 환자, 병용약물 중에서는 ARB, β-blocker, 이뇨제, statin 등 지질저하제를 복용하고 있었던 환자에서 유의한 차이가 있었다(Table 2).

연구기간 동안 HbA<sub>1c</sub>의 첫 측정시점의 값을 기본값으로 하여 dapagliflozin군과 sitagliptin군의 3개월 간격으로 측정된 HbA<sub>1c</sub>를 분석하였다. 각 기간별로 비교하였을 때, dapagliflozin군에서는 기본값의 평균 HbA<sub>1c</sub>(표준편차)가 7.5(0.8)%, 3개월 후 7.0(0.5)%, 6개월 후 6.9(0.9)%, 9개월 후 6.9(0.6)%, 12개월 후 7.0(1.1)%로 나타났다. Sitagliptin군에서는 기본값의 평균 HbA<sub>1c</sub>(표준편차)가 6.8(0.7)%, 3개월 후 7.2(1.0)%, 6개월 후 6.8(0.7)%, 9개월 후 7.1(0.9)%, 12개월 후 7.1(1.0)%로 나타났다. 각 기간별로

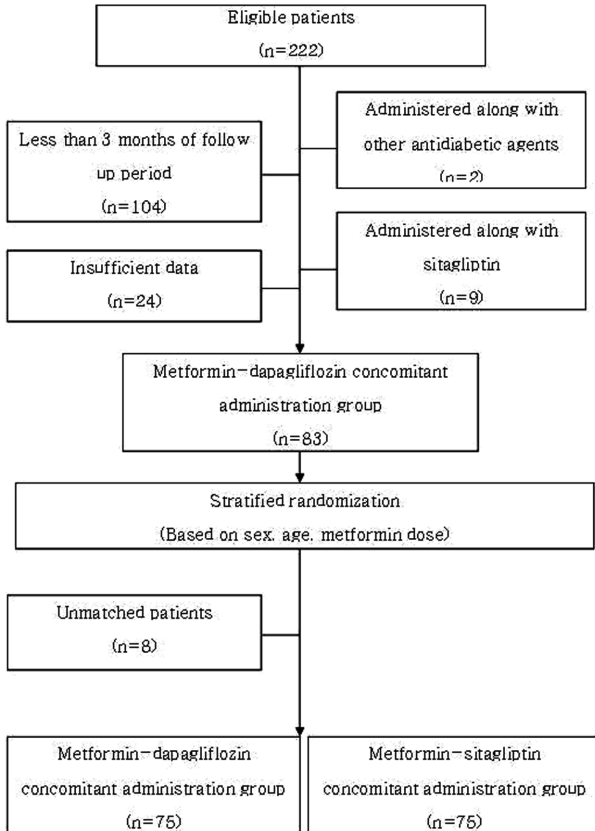


Fig. 1. Patient flow chart.

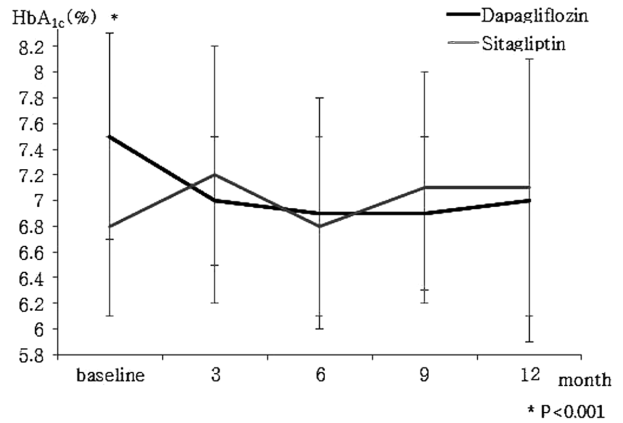
Table 1. Stratified randomization based on sex, age, and metformin dose.

	Sex	Age			Total	
		60-79	20-39	40-59		
Female	Metformin Dose	250 mg	0	2	2	4
		500 mg	0	0	2	2
		1000 mg	0	2	1	3
		500 mg XR	0	8	4	12
		1000 mg XR	0	1	1	2
		Total	0	13	10	23
Male	Metformin Dose	250 mg	0	5	1	6
		500 mg	0	3	3	6
		850 mg	0	0	1	1
		1000 mg	0	2	1	3
		500 mg XR	3	22	6	31
		1000 mg XR	0	4	1	5
Total	3	36	13	52		
Total	Metformin Dose	250 mg	0	7	3	10
		500 mg	0	3	5	8
		850 mg	0	0	1	1
		1000 mg	0	4	2	6
		500 mg XR	3	30	10	43
		1000 mg XR	0	5	2	7
Total	3	49	23	75		

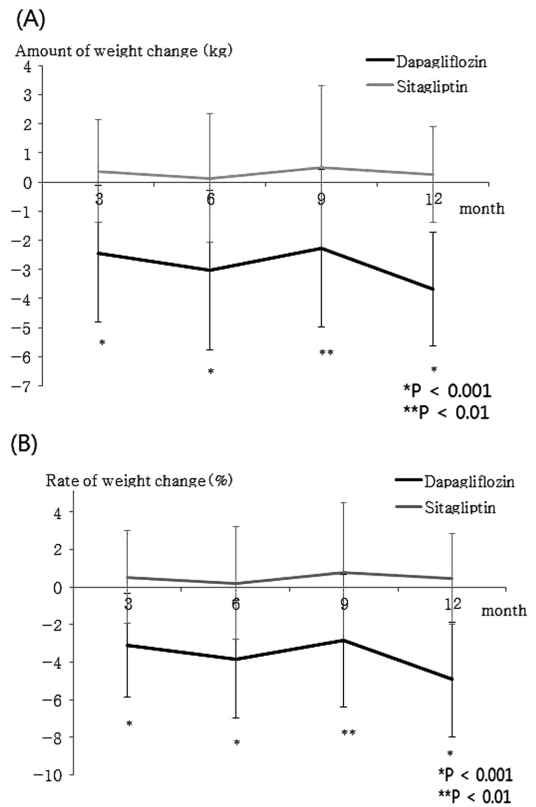
**Table 2.** Patient baseline characteristics.

	Dapagliflozin (n=75)	Sitagliptin (n=75)	P-value
Sex			1
Male	52(69.3)	52(69.3)	
Female	23(30.7)	23(30.7)	
Age (year)	54.5 ± 10.1	56.8 ± 8.7	0.143
Height (cm)	166.8 ± 9.8	165.3 ± 9.4	0.332
Weight (kg)	79.4 ± 14.4	70.8 ± 11.5	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.4 ± 3.2	25.8 ± 2.9	<0.001
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.5 ± 0.8	6.8 ± 0.7	<0.001
Glucose (mg/dL)	156.7 ± 31.6	142.4 ± 25.2	0.003
Total cholesterol (mg/dL)	167.7 ± 37.3	157.5 ± 37.8	0.105
SCr (mg/dL)	0.81 ± 0.16	0.83 ± 0.17	0.384
CrCL (mL/min)	96.7 ± 13.4	94.8 ± 18.7	0.476
Total follow-up period (day)	206.6 ± 86.8	264.4 ± 91.6	<0.001
Smoking	8(10.7)	9(12)	0.797
Alcohol	9(12.0)	10(13.3)	0.806
Hypertension	50(66.7)	35(46.7)	0.013
Hyperlipidemia	71(94.7)	64(85.3)	0.057
History of cardio-cerebral disease	5(6.7)	7(9.3)	0.547
Use of medications			
ACE inhibitor	2(2.7)	5(6.7)	0.246
ARB	38(50.7)	24(32.0)	0.020
CCB	23(30.7)	16(21.3)	0.193
β-blocker	14(18.7)	5(6.7)	0.027
Diuretic	9(12.0)	2(2.7)	0.028
Statfin	67(89.3)	58(77.3)	0.049
Other lipid-lowering agents	31(41.3)	16(21.3)	0.008
Nitrate	3(4.0)	1(1.3)	0.311
Digoxin	0	0	-
Warfarin	0	0	-
Aspirin	27(36.0)	17(22.7)	0.073
Anti-platelet	9(12.0)	7(9.3)	0.597

\*Data are expressed as the mean ± SD or N(%).  
 DDP4 : dipeptidyl peptidase-4, BMI : body mass index, ACE : angiotensin converting enzyme, ARB : angiotensin receptor blocker, CCB : calcium channel blocker.



**Fig. 2.** Comparison of HbA<sub>1c</sub> values after dapagliflozin and sitagliptin along with metformin administration.



**Fig. 3.** (A) Amount of weight change from baseline, (B) Rate of weight change from baseline.

비교했을 때, 평균 HbA<sub>1c</sub> 기본값에는 유의한 차이가 있었지만(P<0.001), 3개월, 6개월, 9개월, 12개월의 평균 HbA<sub>1c</sub>에는 유의적 차이가 없었다(Figure 2).

각 기간별 기본값으로부터 HbA<sub>1c</sub> 변화량은 dapagliflozin군에서는 HbA<sub>1c</sub> 변화량(표준편차)이 3개월 후 -0.75(0.79)%, 6개월 후 -0.36(1.19)%, 9개월 후 -0.53(0.91)%, 12개월 후 -0.47(1.25)%로

나타났다. Sitagliptin군에서는 HbA<sub>1c</sub> 변화량(표준편차)이 3개월 후 0.01(0.86)%, 6개월 후 0.08(0.55)%, 9개월 후 0.08(1.06)%, 12개월 후 0.33(0.83)%로 나타났다. HbA<sub>1c</sub> 변화량은 3개월 후 (P<0.001), 6개월 후 (P=0.029), 9개월 후 (P=0.046) 에는 유의적 차이가 있었지만 12개월의 HbA<sub>1c</sub> 변화량에는 유의적 차이

가 없었다( $P=0.057$ ).

각 기간별 기본값으로부터  $HbA_{1c}$  변화율은 dapagliflozin에서는  $HbA_{1c}$  변화율(표준편차)이 3개월 후  $-0.09(0.09)$ , 6개월 후  $-0.04(0.15)$ , 9개월 후  $-0.07(0.10)$ , 12개월 후  $-0.05(0.14)$ 로 나타났다. Sitagliptin군에서는  $HbA_{1c}$  변화율(표준편차)이 3개월 후  $0.01(0.11)$ , 6개월 후  $0.01(0.08)$ , 9개월 후  $0.02(0.14)$ , 12개월 후  $0.05(0.11)$ 로 나타났다.  $HbA_{1c}$  변화율은 3개월 후( $P<0.001$ ), 6개월 후( $P=0.031$ ), 9개월 후( $P=0.029$ ), 12개월 후( $P=0.047$ )로 모든 기간에서 유의적 차이가 있었다.

각 기간별 기본값으로부터 체중변화량은 dapagliflozin군에서는 체중변화량(표준편차)이 3개월 후  $-2.46(2.33)$  kg, 6개월 후  $-3.02(2.73)$  kg, 9개월 후  $-2.27(2.71)$  kg, 12개월 후  $-3.66(1.95)$  kg으로 나타났다. Sitagliptin군에서는 체중변화량(표준편차)이 3개월 후  $0.37(1.76)$  kg, 6개월 후  $0.13(2.20)$  kg, 9개월 후  $0.50(2.80)$  kg, 12개월 후  $0.26(1.65)$  kg으로 나타났다. 체중변화량은 3개월 후( $P<0.001$ ), 6개월 후( $P<0.001$ ), 9개월 후( $P=0.002$ ), 12개월 후( $P<0.001$ )로 모든 기간에서 유의적 차이가 있었다(Figure 3(A)).

각 기간별 기본값으로부터 체중 변화율은 dapagliflozin군에서는 체중변화율(표준편차)이 3개월 후  $-3.10(2.78)$ , 6개월 후  $-3.83(3.13)$ , 9개월 후  $-2.84(3.53)$ , 12개월 후  $-4.91(3.05)$ 로 나타났다. Sitagliptin군에서는 체중 변화율(표준편차)이 3개월 후  $0.52(2.47)$ , 6개월 후  $0.21(3.01)$ , 9개월 후  $0.79(3.73)$ , 12개월 후  $0.44(2.40)$ 로 나타났다. 체중 변화율은 3개월 후( $P<0.001$ ), 6개월 후( $P<0.001$ ), 9개월 후( $P=0.002$ ), 12개월 후( $P<0.001$ )로 모든 기간에서 유의적 차이가 있었다(Figure 3(B)).

## 고 찰

본 연구는 dapagliflozin과 sitagliptin을 복용하는 만 18세 이상의 당뇨병환자를 대상으로 혈당강하효과와 체중감소효과를 비교하였다. 혈당강하효과에서는 dapagliflozin군이 sitagliptin군에 비해  $HbA_{1c}$ 가 더 많이 감소한 것으로 나타났다. 연구기간 동안  $HbA_{1c}$  평균 변화량은 dapagliflozin 군에서 3개월 후  $-0.75\%$ , 6개월 후  $-0.36\%$ , 9개월 후  $-0.53\%$ 로 이 기간들에서 유의적으로 더 크게 감소하였다. 그리고  $HbA_{1c}$  평균 변화율도 dapagliflozin군에서 3개월 후  $-0.09\%$ , 6개월 후  $-0.04\%$ , 9개월 후  $-0.07\%$ , 12개월 후  $-0.05\%$ 로 모든 기간에서 유의적으로 더 크게 감소하였다.

그러나 dapagliflozin 군의  $HbA_{1c}$  수치의 기본값이 통계적으로 유의하게 큰 값을 가지고 있었기 때문에  $HbA_{1c}$  수치의 변화량이 더 크게 감소한 것으로 해석될 수 있다. 실제로  $HbA_{1c}$ 의 기본값이 높을수록 치료 후  $HbA_{1c}$  수치가 더 많이 감소한다는 결과가 보고된 바 있고,<sup>18,19</sup>  $HbA_{1c}$  기본값이 높은 환자에게 dapagliflozin을 사용하였을 때,  $HbA_{1c}$  수치가 placebo군에 비

해 유의적으로 크게 감소되었다는 연구결과도 보고되었다.<sup>20</sup> 기본값의 차이를 보정하기 위해 변화율을 산출하였고 그 결과 dapagliflozin군에서의 감소율이 모든 기간에서 유의적으로 큰 것으로 나타나 dapagliflozin은  $HbA_{1c}$  수치를 낮추는 데 있어서 더 효과적인 것으로 해석되었다. 반면 sitagliptin군의 경우에는 dapagliflozin군에 비해  $HbA_{1c}$  기본값이 낮아 추적기간 동안 오히려 상승하는 경향을 나타내었다. 향후 전향적 연구를 통해 정확한 기전을 밝히는 것이 필요하다고 사료된다.

체중도 기본값에서 dapagliflozin군이 유의한 차이로 높아( $79.4$  kg vs.  $70.8$  kg,  $P<0.001$ ) 직접적인 비교가 어려웠다. 이는 체중이 큰 환자 군에서 체중 감소 효과가 있다고 알려진 dapagliflozin을 2차 약제로 선택한 비율이 크기 때문이라고 추정된다.<sup>21</sup> 체중변화량은 모든 기간 dapagliflozin군에서 유의적으로 더 크게 감소되어, 체중감소효과에서도 dapagliflozin군이 sitagliptin군에 비해 더 효과적인 것으로 해석되었다. 이전 연구들에서 SGLT2 억제제 계열 약물들은 체중감소효과가 있다고 보고되었고,<sup>6-8</sup> 본 연구에서도 dapagliflozin 군에서 확실한 체중감소효과를 보이므로, dapagliflozin이 가진 체중감소효과는 당뇨병 환자의 합병증 예방을 위한 당뇨병 치료의 약물선택에 고려될 장점은 분명하다.

본 연구는 후향적 연구로서 동일한 간격으로 동일한 검사를 실시할 수 없어  $HbA_{1c}$  수치도 정확한 시기에 측정하지 못했다. 또한 환자들의 추적관찰 기간이 일정하지 않아 결측값이 발생하였고, 그로 인해 모든 환자에게서 원하는 기간의 검사 수치를 얻을 수 없었다는 한계가 있다. 연구 자료가 기록에 의존했으며 연구 대상자를 비교한 수가 적었고 단일센터 연구라는 한계를 가진다. 하지만 제 2형 당뇨병 한국인 환자에게서 dapagliflozin과 sitagliptin의 혈당강하효과와 체중감소효과를 비교한 연구라는 부분에 의미가 있으며, 연구 대상자 수가 적지만 나이, 성별, 복용하는 metformin 용량에 따라 stratified randomization을 실시하여 두 군 간 1:1 matching 시킨 것은 검정력확보에 기여했다고 볼 수 있다.

## 결 론

본 연구에서는 dapagliflozin을 복용한 경우 sitagliptin에 비해  $HbA_{1c}$  변화량과 변화율은 더 큰 유의적 감소가 있었고, 체중 변화량과 체중 변화율도 더 큰 유의적 감소가 있는 것으로 나타났다. 따라서 dapagliflozin을 2차 또는 3차 약제로 병용하였을 때, 혈당감소효과와 체중감소효과가 있으므로 체중조절이 필수적인 제 2형 당뇨병 환자에게 있어 dapagliflozin은 최적의 약물로 사료되었다. 그러나 시판된 지 얼마되지 않은 약물로서 장기적 안전성에 관한 정보가 부족하기 때문에 관련된 모니터링이나 각별한 주의가 필요하겠다.

## 참고문헌

1. Available form <http://kostat.go.kr/portal/korea/index.action>. Accessed April 12, 2017.
2. Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle Interventions for Patients With and at Risk for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(8):543-51.
3. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344(18):1343-50.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.
5. Oh JY. Treatment guideline for diabetes. *Korean J Intern Med* 2008;75(3):249-56.
6. FDA®, Available form <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda>. Accessed April 12, 2017.
7. Kimsonline®, Available form <http://www.kimsonline.co.kr>. Accessed April 12, 2017.
8. Uptodate®, Available form <http://www.uptodate.com>. Accessed April 12, 2017.
9. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375(9733):2223-33.
10. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, *et al.* Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med* 2013;11:193.
11. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, *et al.* Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):1020-31.
12. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(10):928-38.
13. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012;35(7):1473-8.
14. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24 week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2014;37(3):740-50.
15. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin in monotherapy in type 2 diabetes patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010;33(10):2217-24.
16. 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.
17. 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.
18. DeFronzo RA, Stonehouse AH, Han J, *et al.* Relationship of baseline HbA1c and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med* 2010;27(3):309-17.
19. Bloomgarden ZT, Dodis R, Viscogli CM, *et al.* Lower baseline glycemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy. *Diabetes Care* 2006;29(9):2137-9.
20. Skolnik N, Bonnes H, Yeh H, Katz A. Dapagliflozin in the treatment of patients with type 2 diabetes presenting with high baseline A1C. *Postgrad Med* 2016;128(4):356-63.
21. Grandy S, Hashemi M, Langkilde AM, Parikh S, Sjöström CD. Changes in weight loss-related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(7):645-50.