

시타글립틴의 혈당강하효과에 영향을 미치는 인자

연세대학교 원주의과대학 내분비내과학교실¹, 연세대학교 원주캠퍼스 과학기술대학 정보통계학과²
 김건우¹, 김재현¹, 이미영¹, 신장열¹, 신영구¹, 하은호², 정춘희¹

Factors Influencing Glycemic Control Response of Sitagliptin

Gun Woo Kim¹, Jae Hyun Kim¹, Mi Young Lee¹, Jang Yel Shin¹, Young Goo Shin¹, Eun Ho Ha², Choon Hee Chung¹

¹Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea,

²Department of Information & Statistics, Yonsei University College of Science of Technology, Wonju, Korea

Abstract

Background: Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors are proposed to reduce blood glucose in type 2 diabetes by prolonging the activity of circulating incretins. However, the factors that affect the efficacy of sitagliptin have not yet been demonstrated. Therefore, we studied them in a Korean population.

Methods: We performed a retrospective analysis in patients taking sitagliptin in Wonju Christian Hospital. One hundred-fifty patients whose serum HbA1c ranged from 6.5% to 11% participated in this study. These patients were divided into two groups: responder and non-responder. The responder group consisted of subjects with glucose lowering greater than 5% of baseline HbA1c. The others were in non-responder group. We analyzed anthropometric data and biochemical markers in all groups, then compared responder group and non-responder group by logistic regression.

Results: The change in HbA1c level across all groups was $8.25 \pm 0.82\%$ to $7.64 \pm 1.03\%$ (P value = 0.000). There were 93 and 57 patients in responder and non-responder group, respectively. The responder group had lower BMI, body fat (kg), body fat (%) than the non-responder group (P value = 0.024, P value = 0.029, P value = 0.025), and the HbA1c lowering effect of sitagliptin was greater in male than female (P value = 0.000).

Conclusion: In this study, HbA1c was effectively lowered in 62% of the patients. The factors that affect the efficacy of sitagliptin were BMI, body fat (kg) body fat (%), and sex. Based on these results, we conclude that sitagliptin lowers glucose more effectively in non-obese male patients. (J Korean Diabetes 2013;14:206-211)

Keywords: Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors, Sitagliptin, Type 2 diabetes mellitus

서론

당뇨병은 유병률이 전 세계적으로 증가하는 추세이고 미세혈관 합병증 및 대혈관 합병증 등의 만성 합병증을 일으키기 때문에 적극적인 치료가 합병증의 진행을 막는데 있어서 매우 중요하므로 최근까지 치료제에 대한 많은 연구들이 이루어지고 있다[1].

이러한 당뇨병의 치료에 사용되고 있는 기존의 혈당강하제로는 설폰요소제(Sulfonylurea), 비구아나이드(Biguanide), 알파글루코시데이즈 억제제

(α -glucosidase inhibitor), 티아졸리딘디온(Thiazolidinedione), 메글리티나이드(Meglitinide), 인슐린 등의 약물이 있다[2]. 하지만 상기 약물들은 저혈당이나 체중증가 등의 부작용을 일으킬 수 있어서 이러한 부작용을 일으키지 않고 당뇨병의 치료에 좀 더 효과적인 새로운 계통의 약물들이 개발되었고 dipeptidyl peptidase-IV (DPP-4) 억제제는 그 중 대표적인 약물로 최근 들어 널리 사용되고 있다.

DPP-4 억제제는 체내의 중요한 인크레틴(Incretin) 중 하나인 GLP-1의 분해를 막아 인슐린 분비를 증가

시키고 글루카곤의 분비를 억제하여 혈당을 감소시키고 내당능을 향상시키는 작용을 한다[3-6]. 또한 체중 증가나 저혈당 등의 부작용이 거의 없다는 점이 장점으로 부각되고 있다[5,6]. 하지만 국내에서 약물의 효과 및 그 효과에 영향을 미치는 인자들에 대한 연구는 아직 부족한 실정으로 본 저자는 DPP-4 억제제 중 하나인 시타글립틴을 복용하고 있는 150명(60.9 ± 9.7세)에 대하여 그 효과 및 이에 영향을 미치는 인자에 대하여 분석해보았다.

대상 및 방법

1. 대상

2009년 6월부터 12월까지 연세대학교 원주기독병원 당뇨병센터에 내원한 환자 중 시타글립틴을 복용한 환자 160명 중에서 HbA1c의 사전값이 6.5% 보다 크거나 11% 이하인 환자 150명(60.9 ± 9.7세)을 대상으로 후향적 분석을 하였다.

2. 방법

시타글립틴 투여에 대한 효과를 알아보기 위하여 성별, 나이, 당뇨병 유병기간, 체질량지수(BMI, Body mass index), 체지방량, 근육량, 허리 둘레, 허리-엉덩이 둘레 비율(WHR, Waist-hip ratio), 인슐린 저항성검사(KITT), HOMA-IR (Homeostasis model assessment-insulin resistance), HOMA-β, 공복혈당, 인슐린 및 c-peptide, OGTT (oral glucose tolerance test) 후 2시간 혈당, 인슐린 및 c-peptide를 알아보았고, 시타글립틴 투여 전후의 당화혈색소 수치 변화를 조사하였다. 체질량지수는 몸무게(kg)를 키의

제곱(m²)으로 나누어 계산하였고 체성분 분석은 생체 전기저항을 이용한 X-scan plus (Jawon Medical, Seoul, Korea) 제품을 사용하여 오른팔, 왼팔, 몸통, 오른다리, 왼다리에서 4가지 주파수(5, 50, 250, 500 kHz)의 인체 부위별 전기 저항을 측정하였고, 각 대상에서 근육량, 체지방량을 측정하였다. 인슐린저항성(KITT)은 단시간 인슐린저항성 검사(short insulin tolerance test)를 이용하여 검사하였고 Regular insulin을 0.1 unit/kg 투여 후 0분, 3분, 6분, 9분, 12분, 15분에 채혈하여 EDTA tube에 담고 'KITT = 0.693/t_{1/2} × 100 (%/min)'의 공식으로 구하였다. HOMA-IR은 '[공복 혈중 인슐린(mU/mL)] × [공복 혈당(mmol/L)]/22.5'의 공식으로 구하였고, HOMA-β는 '20 × [공복 혈중 인슐린(uIU/mL)]/[공복 혈당(mmol/L) - 3.5]'로 구하였다.

3. 통계분석

본 논문에서는 대응표본 t-검정(paired t-test), 두모비율의 차이에 대한 Z-검정 및 로지스틱 회귀분석을 사용하여 시타글립틴 투여에 대한 효과를 살펴보고 연속변수는 평균 ± 표준편차 또는 중앙값 ± 사분위수범위로 표시하였으며, P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 환자군의 특성

본 연구의 대상환자는 총 150명이었고 이 중 남자는 78명, 여자는 72명이었다. Table 1과 Table 2에서 연속변수의 분포가 정규분포와 가까운 경우에는 평균 ±

Table 1. The baseline clinical characteristics of patients

	Male	Female
No. (%)	78 (52)	72 (48)
Age (yr) ^a	58.8 ± 9.2	63.1 ± 9.8
Duration of diabetes (yr) ^b	10.0 ± 7.3	10.0 ± 8.0
BMI (kg/m ²) ^a	25.4 ± 2.2	25.1 ± 2.9
Muscle mass (kg) ^a	48.5 ± 3.9	35.7 ± 3.9
Body fat (kg) ^a	17.3 ± 4.4	19.4 ± 4.4
Body fat (%) ^a	24.4 ± 4.2	32.9 ± 4.0
Waist circumference (cm) ^a	90.2 ± 6.3	86.6 ± 6.7
Waist-hip ratio ^a	0.94 ± 0.04	0.85 ± 0.04

BMI, body mass index.

^a Values are presented as mean ± SD. ^b Values are presented as median ± interquartile range.

표준편차로 표기하고 분포가 왜곡된 분포(skewed distribution)의 경우에는 중앙값 \pm 사분위수범위로 표기하였다. 본 연구의 대상환자의 평균 평균나이는 60.9세, 당뇨병 유병기간의 중앙값(median)은 남녀 모두 10년이였다. 환자군의 임상적인 특징을 보면 체질량지수는 남자가 25.4 kg/m², 여자가 25.1 kg/m², 체지방량은 17.3 kg (남자), 19.4 kg (여자) 이고 이는 몸 구성 전체 질량에서 24.4% (남자), 32.9% (여자)를 차지하였으며 평균근육량은 48.5 kg (남자), 35.7 kg (여자)이고 평균허리 둘레는 90.2 cm (남자), 86.6 cm (여자)이였다. 허리-엉덩이 둘레 비율의 중앙값은 0.94 (남자), 0.85 (여자)로 나타났다. 남녀에 따른 차이로는 남자가 여자보다 체지방량은 적었으며 근육량, 허리-엉덩이 둘레 비율은 높았다(Table 1). 성별에 따라 비만관련변수가 통계적으로 유의한 차이가 있는 가에 대해서 독립표본 t-검정을 실시한 결과 BMI를 제외하고는 Table 1에 있는 다른 비만관련변수는 모두 유의한 것(P -value < 0.05)으로 나타났다. 환자군의 혈액 검사 특징으로는 KITT, HOMA-IR, HOMA- β , OGTT 전후의 glucose, insulin, c-peptide 모두 여성군의 수치가 높았다(Table 2).

2. 시타글립틴의 혈당 개선 효과

시타글립틴 투여 전의 당화혈색소는 $8.25 \pm 0.82\%$ 이었고 투여 후에는 $7.64 \pm 1.03\%$ 로 평균 0.61%가 감소하였고 이는 통계적으로 유의하였다($P = 0.000$).

시타글립틴 투여전의 공복혈당은 158.1 ± 47.4 mg/dL이었던 것이 투여 후에는 146.1 ± 41.0 mg/dL로 평균 12.3 mg/dL가 감소하였으며 이는 통계적으로 유의하였다($P = 0.005$) (Table 3).

당뇨병의 유병기간과 당화혈색소의 관계를 알아보기 위해 환자군을 3개 그룹(5년 이하, 6년 이상 10년 미만, 10년 이상)으로 나누었을 때 모든 그룹에서 시타글립틴 투여 전보다 투여 후에 당화혈색소가 통계적으로 유의하게 감소하였다. 그러나, 시타글립틴 투여 전과 투여후의 당화혈색소의 차이가 유병기간 3개 그룹 간에 있는 가를 일원분산분석을 통하여 알아본 결과 통계적으로 유의하지 않았다($P = 0.07$) (Table 3).

3. 반응군과 비반응군의 임상적 특성

시타글립틴 투여에 대한 특성을 살펴보기 위해서 연구대상자 150명을 시타글립틴 투여 3개월 후 당화혈색소가 기저치의 5% 이상 감소한 군을 반응군(responder group, 93명), 5% 이상 감소하지 않은 군을 비반응군(non-responder group, 57명)으로 분류하였다.

시타글립틴 투여에 대한 효과를 알아보기 위하여 성별, 나이, 당뇨병 유병기간, 체질량지수, 체지방량, 근육량, 허리둘레, 허리-엉덩이 둘레 비율(Waist-hip ratio), 인슐린 저항성검사(KITT), 공복혈당, 인슐린 및 c-peptide, HOMA-IR (homeostasis model assessment-insulin resistance), HOMA- β 에 대하여 분석하였다.

Table 2. The laboratory characteristics of patients

	Male	Female
KITT (%) ^a	2.4 \pm 1.3	2.7 \pm 1.1
HOMA-IR ^a	3.1 \pm 4.0	3.5 \pm 3.1
HOMA- β ^b	18.3 \pm 32	27.3 \pm 26.6
Basal serum lab before OGTT		
Fasting glucose (mg/dL) ^b	177 \pm 52	174 \pm 62
Insulin (mIU/L) ^a	7.5 \pm 4.8	8.9 \pm 4.9
C-peptide (ng/mL) ^a	1.7 \pm 0.8	2.0 \pm 0.9
Serum lab after 2 hr OGTT		
Glucose (mg/dL) ^b	363 \pm 110	383 \pm 159
Insulin (mIU/L) ^b	21.6 \pm 21.2	36.2 \pm 46.2
C-peptide (ng/mL) ^b	3.8 \pm 2.6	5.1 \pm 5.2

KITT, insulin sensitivity test by rate constant for plasma glucose disappearance; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; HOMA- β , homeostasis model assessment- β ; OGTT, oral glucose tolerance test.

^a Values are presented as mean \pm SD. ^b Values are presented as median \pm interquartile range.

Table 3. The change of HbA1C according to the duration of diabetes and FBS levels after sitagliptin treatment

	Patient no.	Before treatment	After treatment	Reduction	P value
HbA1c (%)		8.25 ± 0.82	7.64 ± 1.03		0.000
1-5 yr	30	8.25 ± 0.96	7.32 ± 0.94	0.93 ± 1.14	
6-9 yr	43	8.10 ± 0.68	7.70 ± 1.04	0.40 ± 0.84	
10 yr-	77	8.33 ± 0.83	7.73 ± 1.04	0.59 ± 0.93	
FBS (mg/dL)		158.1 ± 47.4	146.1 ± 41.0		0.005

FBS, fasting blood sugar.

Table 4. The basal clinical characteristics of responder and non-responder

	Responder	Non-responder	P value
Sex (M/F)	93 (57/36)	57 (21/36)	0.000
Age (yr)	60.8 ± 9.4	61.0 ± 10.2	NS
Duration of diabetes (yr)	10.7 ± 6.3	10.3 ± 5.7	NS
BMI (kg/m ²)	24.9 ± 2.5	25.7 ± 2.7	0.024
Muscle mass (kg)	43.1 ± 7.5	41.0 ± 7.5	NS
Body fat (kg)	17.5 ± 4.4	19.5 ± 4.5	0.029
Body fat (%)	27.2 ± 5.8	30.6 ± 5.6	0.025
Waist circumference (cm)	88.2 ± 6.9	88.9 ± 6.5	NS
Waist-hip ratio	0.91 ± 0.01	0.90 ± 0.01	NS

BMI, body mass index; NS, not statistically significant at significance level 0.05.

성별에 대해서 반응군에 속할 비율의 차이에 대한 Z-검정을 실시하였으며, 그 결과 남성의 경우에는 반응군에 속한 비율이 73%로 여성의 경우인 50%에 비해서 유의적으로 높게 나타났다($P = 0.000$). Table 1을 보면 비만관련변수들이 성별에 따라 차이가 있음을 알 수 있다. 따라서, 성별을 제외한 나머지 변수에 대해서 성별을 보정한 로지스틱 회귀분석을 이용하였고 P value는 단측검정을 적용하여 표기하였다. (Table 4, 5) 이에 따르면, 체질량지수, 체지방량(kg), 체지방량(%)이 통계적으로 유의한 것으로 나타났다(P value = 0.024, 0.029, 0.025). 또한, 체질량지수, 체지방량(kg), 체지방량(%)의 값이 작을수록 반응군에 속할 확률이 비반응군에 속할 확률에 비해서 유의적으로 높게 나타났다. 하지만, 나이, 당뇨병 유병기간, 허리-엉덩이 둘레 비율, 근육량, 인슐린 저항성검사(KITT), HOMA-IR, 공복혈당, 기저 인슐린 및 c-peptide, OGTT 후 2시간 혈당, 인슐린 및 c-peptide 등은 두 군 사이에 의미 있는 차이가 없었다.

병용 약제가 반응군의 당화혈색소 감소에 영향을 미쳤을 가능성에 대해서 조사하였다. 환자군 총 150명 중 메트포민만을 같이 복용하는 군은 81명, 메트포민과

설폰닐우레아제를 같이 복용하는 군은 65명, 메트포민과 다른 약물을 같이 복용하는 군은 4명이었다. 이 중 다른 약물을 같이 복용하는 4명은 모두 비반응군에 속하여 있어 이들을 제외한 146명에 대해 분석을 하였다. 메트포민만을 같이 복용하는 81명 중 53명(65%)가 반응군이었고 메트포민과 설폰닐우레아제를 같이 복용하는 65명 중 40명(62%)가 반응군이었으며 이들 반응군에 속하는 비율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(카이제곱검정, P -value = 0.627).

당뇨병의 유병기간에 따라 병용 약물을 복용하는 비율이 다른가를 알아보기 위하여 유병기간을 설명변수, 병용 약물의 복용여부를 반응변수(response variable)로 하는 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과 당뇨병의 유병기간이 길어질수록 메트포민만을 병용하는 것보다는 메트포민과 설폰닐우레아를 같이 복용할 확률이 높아지는 것으로 나타났다(odds ratio = 1.11).

고 찰

DPP-4는 간, 폐, 신장, 장, 림프구, 내피세포 등 대부분의 인체 내 조직에 존재하며 세포막에 붙어서

작용을 나타내는 aminopeptidase이다[2]. DPP-4는 인체 내 존재하는 펩타이드 중 N-말단부 2번째 아미노산이 알라닌이나 프롤린인 경우 작용을 나타내는데 GLP-1의 N-말단부 2번째 아미노산인 알라닌 부위를 잘라내어 GLP-1 (9-39) amide 형태로 만들어 비활성화시키는 작용을 한다[2]. 이러한 작용은 매우 빠르게 진행되어 혈중 GLP-1의 반감기가 짧아지게 된다[2]. GLP-1은 우리 몸에 중요한 인크레틴으로 경구로 당 섭취를 할 경우 인슐린 분비반응 증가에 중추적인 역할을 한다[2]. DPP-4 억제제는 이러한 체내의 중요한 인크레틴 중 하나인 GLP-1의 분해를 막아 인슐린 분비를 증가시키고 글루카곤의 분비를 억제하여 혈당을 감소시키고 내당능을 향상시키는 작용을 한다[3-6]. 시타글립틴은 경구용 선택성이 높은 DPP-4 억제제로 대부분의 당뇨병 환자에서 투여 시 저혈당이나 소화기계 부작용, 체중 증가 등이 나타나지 않았고 효과적인 혈당 감소를 보였다는 연구들이 보고되었다[7,8]. 본 연구에서도 전체 환자 중 62%인 93명에서 혈당 강하 효과를 보였으며 연구에 참여한 모든 환자들의 평균 당화혈색소도 $8.25 \pm 0.82\%$ 에서 $7.64 \pm 1.03\%$ 로 감소하였기 때문에 적절한 혈당강하효과를 보여주었다고 생각된다. 하지만 비반응군이 38% (57명)로 나타났기 때문에 반응군과 비반응군 사이의 어떠한 차이점이 이러한 결과를 가져왔는지 연구해 볼 필요가 있었고 연구 결과 반응군에서 비반응군보다 더 낮은 체질량지수, 체지방량을 보여주었다. 이는 비만한 당뇨병 환자보다는 비만하지 않은 당뇨병 환자에서 시타글립틴이 더욱 효과적일 것이라는 가능성을 보여주는 결과라고 생각된다. 그리고 대부분 지방량과 관련된 수치들에서 의미 있는 차이를 보였기 때문에 체지방이 시타글립틴의 혈당강하 효과를 억제할

가능성을 시사하며 이에 대한 추가적인 연구가 필요 하겠다. 이와 관련하여 본 저자들은 지방이 증가될수록 TNF- α , IL-6, leptin 등의 pro-inflammatory adipokine이 증가되기 때문에 이러한 pro-inflammatory adipokine과 GLP-1의 분비 및 저항성 등의 관계에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

일반적으로는 당뇨병의 유병기간이 길어지면 인슐린 분비능이 감소하면서 인슐린 분비촉진제의 효과가 더 떨어지는 것으로 생각되지만 본 결과에서는 당뇨병 유병기간이 6~9년보다 10년 이상에서 시타글립틴이 더 효과 있으며 반응군보다 비반응군의 인슐린 분비능이 떨어지는 것으로 나타났지만 이러한 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

또한 여성보다 남성에서 더욱 적절한 혈당강하효과를 보여주었다는 점도 매우 흥미로운 결과이다. Fehmann 등은 rat에 대한 실험에서 leptin이 GLP-1에 의한 인슐린의 분비를 감소시킴을 보여주었다[9]. 만약 사람에게 이와 비슷한 결과가 나온다면 지방의 질량 및 비율이 남성보다 높은 여성에서 지방 세포가 분비하는 leptin이 증가하게 되고 GLP-1에 따른 인슐린 분비도 감소하며 결국 혈당이 남성보다 잘 떨어지지 않는다고 생각할 수 있겠다. 이에 대한 추가적인 연구가 필요 하다고 생각한다.

반응군과 비반응군을 나누는 기준은 여러 가지가 있다. 이와 관련하여 여러 논문들을 찾아본 결과 공복 혈당이 감소하는 것을 반응군으로 한 논문[10]이 있었으며 당화 혈색소가 감소하는 것을 반응군으로 한 논문에서도, 절대적인 목표수치에 도달한 사람을 반응군으로 본 논문[11,12]이 있었고, 절대적인 감소값 이상을 만족한 사람을 반응군으로 본 논문[11,13]이 있는 반면에 상대적인 비율 감소 이상을 만족한 사람을 반응군으로 본

Table 5. The differences of clinical parameters between responder and non-responder

	Responder	Non-Responder	P value
KITT (%)	2.5 \pm 1.2	2.6 \pm 1.2	NS
FBS (mg/dL)	161.7 \pm 49.3	152.1 \pm 43.8	NS
Insulin (basal) (mIU/L)	5.2 \pm 5.0	7.6 \pm 4.7	NS
Insulin (2 hr after OGTT) (mIU/L)	31.7 \pm 24.6	28.8 \pm 18.3	NS
C-peptide (basal) (ng/mL)	1.8 \pm 0.9	1.9 \pm 0.6	NS
C-peptide (2 hr after OGTT) (ng/mL)	4.9 \pm 3.0	5.4 \pm 3.0	NS
HOMA-IR	8.2 \pm 5.0	7.6 \pm 4.7	NS
HOMA- β	26.9 \pm 20.8	22.7 \pm 12.6	NS

FBS, fasting blood sugar; HOMA- β , homeostasis model assessment- β ; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; KITT, insulin sensitivity test by rate constant for plasma glucose disappearance; NS, not statistically significant at significance level 0.05.

논문도 있었으며 이 수치는 5%[14], 10%[10], 15%[12]로 다양하였다. 이 논문에서는 당뇨병 환자의 당화혈색소가 상대적으로 5% 이상 감소하였을 때 반응군으로 생각하였다.

본 연구의 제한점으로는 첫째로 시타글립틴 투여 기간이 짧다는 것을 들 수 있다. 본 연구는 투여 전과 3개월 투여 후의 비교이기 때문에 장기적인 약물효과 및 그에 영향을 미치는 인자들에 대해서는 판단하기가 힘들다. 그러므로 앞으로 더 많은 대상으로 더욱 장기적인 데이터의 비교 분석이 필요할 것으로 생각된다. 두 번째로는 각 환자군들에서 어떤 합병증이 있었는지 조사를 하지 못했다는 점이다. 당뇨 합병증의 유무에 따라 약의 효과에도 영향을 미쳤을 것으로 추측할 수 있고, 이에 대한 데이터가 조사되었다면 좀 더 정확한 인과 관계를 밝힐 수 있었을 것이라 생각한다.

저자들은 본 연구의 결과가 앞으로 당뇨병 환자들의 특성에 맞는 적절한 혈당강하제를 선택하는데 있어서 중요한 지표가 될 수 있을 것으로 생각하며 상기에 언급한 제한점들을 보완한 연구들이 더욱 활발히 이루어진다면 시타글립틴의 효과적인 사용에 도움이 될 것으로 생각한다.

본 연구에서는 시타글립틴의 혈당강하 효과와 이에 영향을 미치는 인자에 대하여 알아보고자 하였다. 연구 결과 시타글립틴 투여에 대한 반응은 62.0%로 비교적 많은 수의 환자에서 혈당강하 효과가 있었으며 이에 영향을 미치는 인자로는 체질량지수, 체지방량, 성별로 나타났다. 본 연구를 통하여 비만 환자보다는 비비만 환자, 또한 여성보다는 남성에서 시타글립틴의 효과가 더 클 것으로 생각되었고 이는 앞으로 시타글립틴의 효과적인 사용에 도움이 될 것으로 생각된다.

참고문헌

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
- Park IB. New and emerging drugs in type 2 diabetes. *Korean J Med* 2007;72:446-50.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
- Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care* 2007;30:1335-43.
- Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206.
- Ahrén B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: clinical data and clinical implications. *Diabetes Care* 2007;30:1344-50.
- Kim D, Wang L, Beconi M, Eiermann GJ, Fisher MH, He H, Hickey GJ, Kowalchick JE, Leiting B, Lyons K, Marsilio F, McCann ME, Patel RA, Petrov A, Scapin G, Patel SB, Roy RS, Wu JK, Wyvrat MJ, Zhang BB, Zhu L, Thornberry NA, Weber AE. [2R]-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-[2,4,5-trifluorophenyl]butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 2005;48:141-51.
- Herman GA, Stevens C, Van Dyck K, Bergman A, Yi B, De Smet M, Snyder K, Hilliard D, Tanen M, Tanaka W, Wang AQ, Zeng W, Musson D, Winchell G, Davies MJ, Ramael S, Gottesdiener KM, Wagner JA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:675-88.
- Fehmann HC, Bode HP, Ebert T, Karl A, Göke B. Interaction of GLP-I and leptin at rat pancreatic B-cells: effects on insulin secretion and signal transduction. *Horm Metab Res* 1997;29:572-6.
- Kim SA, Shim WH, Lee EH, Lee YM, Beom SH, Kim ES, Yoo JS, Nam JS, Cho MH, Park JS, Ahn CW, Kim KR. Predictive clinical parameters for the therapeutic efficacy of sitagliptin in Korean type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2011;35:159-65.
- Bergental RM, Garrison LP Jr, Miller LA, Hou L, Blickensderfer A, Zagar A, Stanley S, Bhargava A, Wade R, Herman WH. Exenatide BID Observational Study (ExOS): results for primary and secondary endpoints of a prospective research study to evaluate the clinical effectiveness of exenatide BID use in patients with type 2 diabetes in a real-world setting. *Curr Med Res Opin* 2011;27:2335-42.
- Halimi S, Le Berre MA, Grangé V. Efficacy and safety of acarbose add-on therapy in the treatment of overweight patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:49-56.
- Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, Sisk CM, Golm GT, Wang H, Kaufman KD, Goldstein BJ. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:e15-7.
- Phillips P, Karrasch J, Scott R, Wilson D, Moses R. Acarbose improves glycemic control in overweight type 2 diabetic patients insufficiently treated with metformin. *Diabetes Care* 2003;26:269-73.