

# DPP-4 억제제의 임상효과

제주의학전문대학원 내분비내과  
이상아

DPP-4 Inhibitors as a New Option for the Management of Type 2 Diabetes

Sang Ah Lee

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

## Abstract

Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitors are new glucose-lowering agents with mechanisms that differ from those of previous oral hypoglycemic agents (OHAs). DPP-4 inhibitors have shown a continuous glucose lowering effect (> 0.5%) when used in monotherapy as well as when used in combination with metformin, sulfonylurea, thiazolidinedione (TZD), insulin, and any other drug. In addition to improving glucose control, DPP-4 inhibitors have also shown a neutral effect on weight gain, improved  $\beta$ -cell function, and lowered the risk of hypoglycemia. Because of these advantages, DPP-4 inhibitors are widely used in the treatment of all patients with type 2 diabetes mellitus, but especially elderly patients. Therefore, more information regarding these strengths of DPP-4 inhibitors will lead to better treatment of patients with T2DM. (J Korean Diabetes 2013;14:128-132)

**Keywords:** Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors, Type 2 diabetes mellitus, Efficacy, Safety

## 서론

Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) 억제제는 혈당 조절을 위한 새로운 기전의 약제이다. 음식물 섭취 시, 위장관에서는 glucagon-like peptide-1 (GLP-1)과 glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)가 분비된다. 이는 인크레틴으로 불리우며, 장의 K, L 세포에서 분비된 후 혈중에서 DPP-4라는 효소에 의해 아주 짧은 시간 내에 분해된다. DPP-4 억제제는 인크레틴 분해를 담당하는 DPP-4 효소를 억제함으로써 인크레틴 혈중 농도를 높이게 된다. 이 외에도 DPP-4 억제제의 사용은 인슐린 합성과 분비 촉진, glucagon 억제 및 간에서의 포도당 합성 억제를 통해 혈당을 조절하는 것으로 알려져 있다[1,2]. 그 외에도 수용체가 여러 장기에 분포되어 있어서 식욕 억제 및 위에서의 소화 속도를 늦추어 혈당 강하에 도움을 준다[2]. 이와 같이 DPP-4 억제제는 기존의 다른 당뇨 약제와는 다른 여러 기전을 통해 혈당을 조절하기 때문에 최근 이 약제 사용이 증가되고 있고, 지속적으로 새로운 DPP-4

억제제 개발이 이루어지고 있다. DPP-4 억제제는 sitagliptin이 처음 상용화 되었고, 이외에 vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, dutogliptin, gemigliptin, alogliptin 등이 있으며, 최근에도 계속 개발 중이다. 따라서 우리는 다양한 DPP-4 억제제의 임상 효과를 비교하여 보다 적절하게 사용할 필요가 있겠다.

## 본론

### 1. Pharmacokinetics/pharmacodynamics의 비교

DPP-4 억제제는 대부분 비슷한 효과를 보이지만 그 구조는 다양하다. 이 구조의 다양성에도 불구하고, 대부분의 DPP-4 억제제는 혈중 DPP-4 level을 80% 전후 정도까지 감소시키며, GLP-1은 연구에 따라 차이는 있지만 혈중 농도를 4배까지도 상승시키는 것으로 알려져 있다[3]. 인슐린 분비 자극도 중요하지만 글루카곤 생성 억제라는 독특한 기전을 통해 혈당을 조절하며, 이 두가지 기전 모두 혈당이 높을 때 뚜렷하게

나타나고, 혈당이 55 mg/dL 이하로 내려가는 경우는 베타세포에서 인슐린 분비 자극하는 효과가 없어짐으로써 저혈당이 드물게 발생하게 된다[4]. 작용은 복용 후 4시간 이내에 혈중 최고 농도에 도달하게 되고, 반감기는 2시간에서 120시간으로 매우 다양하며, vildagliptin을 제외한 나머지 약제는 하루 한번 투여하는 것으로 개발되었다[3]. 또한 linagliptin은 대부분 담즙을 통해 대변으로 배설되지만, 그 외 다른 약제들은 신장을 통해 배설된다. 마지막으로 cytochrome을 통한 작용은 saxagliptin만 관찰되며, 다른 gliptin들에서는 관찰되지 않아 약물끼리 상호 작용에서도 비교적 안전한 것으로 생각된다[3].

## 2. 임상효과

### 1) 혈당조절에 미치는 영향

DPP-4 억제제의 혈당 조절 효과는 당화 혈색소를 대조군에 비해 0.7% 전 후 정도로 낮추는 것으로 보인다[5,6]. 이전 메타분석에서 DPP-4 억제제는 티아졸리딘온(TZD), 알파글루코시다아제억제제, 술폰요소제(SU)와 비슷한 정도의 혈당 강하 효과를 보이고 있으며, 메트포르민보다는 약한 정도의 혈당 강하 효과를 보인다. 따라서 DPP-4 억제제의 혈당 강하 효과는 메트포르민 단독에 비해 낮고, 다른 약제와는 비슷하며, 가격은 비싸므로 아직 메트포르민을 대신하여 1차 약제로 사용하기 위한 증거는 부족하다. 그리고, 메트포르민으로 혈당 조절이 불충분할 때, DPP-4 억제제 추가로 0.6% 정도의 추가적 혈당 강하 효과를 보인다[7]. 메트포르민 단독 사용에 Sulfonylurea를 추가하는 경우와 비교하였을 때, 혈당 강하 효과가  $A1c > 0.5\%$  있으면서 체중증가도 없고 저혈당도 없었던 환자들이 38.1%로 SU를 추가하는 경우 11.8%에 비해 많았다[8]. TZD 또는 DPP-4 억제제를 메트포르민 단독 사용 환자에 추가하여 3개월 이상 사용한 경우 혈당 강하효과는 3개월 이후 DPP-4 억제제에서 더 우월하였고, 체중증가도 적었다[9]. 따라서 메트포르민 단독 사용에 충분한 혈당강하가 보이지 않는 경우, DPP-4 억제제 추가는 저혈당 증가 없이 추가적인 혈당 강하 효과를 보이고 있고 체중증가도 적어서, DPP-4 억제제는 1차 메트포르민 치료 후 2차 약제 선택에 있어서 다른 약제 추가보다 동등함 내지는 우월함을 보여주었다[10]. 그 외 SU 단독 사용에 DPP-4 억제제를 추가하는 경우에도 여러 DPP-4 억제제는 0.4-0.6%의  $A1c$  추가적 강하 효과를 보였으며, 메트포르민 ± SU ± TZD 사용 환자에서 triple therapy로 DPP-4 억제제를 투여했을 때도

0.6~0.7% 정도의 추가적인 혈당 강하 효과를 보였으며, 인슐린에 DPP-4 억제제를 투여했을 때도 0.5~0.8%의 추가적인 혈당 강하 효과를 보였다[11]. 따라서 DPP-4 억제제는 어떤 약제 조합에 추가하더라도 추가적인 혈당 강하 효과가  $A1c$  0.5% 정도 발생하며, 대부분의 연구에서 체중 증가 효과가 미미하고, 저혈당 위험은 추가 전과 비교하여 크게 증가되지 않아서 메트포르민 사용 후 2차, 3차 선택제로서도 좋은 결과를 보인다[10]. 그리고, DPP-4 억제제 사이에서 혈당 강하, 체중 증가, 저혈당 발생에서 큰 차이는 없어 보인다. 따라서 DPP-4 억제제는 메트포르민 단독 사용 이후, 다양한 단계에서 병합 사용 시 추가적인 혈당 조절 효과를 얻을 수 있겠다.

### 2) 체중에 미치는 영향

체중 조절은 제2형 당뇨병 환자에서 매우 중요하다. 비만은 제2형 당뇨병 환자들의 합병증 발생의 주된 문제이며, 따라서 생활습관 변경으로 체중을 감소시키는 것이 보다 나은 혈당 강하 효과와 더불어 발생 가능한 여러 가지 합병증 위험을 감소시킬 수 있다[12-14]. 하지만 불행히도 제2형 당뇨병 환자에서 가장 많이 사용하는 약제인 SU, meglitinide, TZD, 인슐린 모두가 체중 증가를 유발시키며, 심한 경우는 1년에 5 kg 이상의 체중증가를 가져오게 된다. 임상 의들은 혈당을 보다 잘 조절 하기 위해 여러 가지 약제 조합 및 인슐린을 사용하게 되는데, 치료에 동반되는 체중증가는 심혈관 질환 등 다른 위험과 관련이 있기 때문에, 임상 의들에게 치료제 선택에 있어서 체중증가는 매우 큰 부담으로 작용한다.

DPP-4 억제제는 혈당 강하 효과와 더불어 체중증가를 보이지 않는 약제들 중 하나이다. 그 기전 자체는 아직 명확하지 않지만 일부 연구를 통해서 장에서 lipid의 흡수를 억제하고, 교감신경계 관련 물질 증가로 인한 지방분해 및 지방산화 촉진과 관련이 있다는 보고가 있다[14]. 대부분 연구에서 체중증가는 0.2 kg 정도 증가에 그쳐 대조군과 차이가 없으며, TZD나 SU에 비해서는 유의하게 체중 증가가 없다[5,15]. 다만 아쉬운 점은 이러한 체중 증가에 미치는 영향이 아시아인에 비해 비 아시아인에서 보다 뚜렷하게 나타난다는 것이다. 왜 이러한 차이가 있는지도 아직은 명확하지 않다[7]. 그럼에도 불구하고, DPP-4 억제제는 혈당 강하를 보이면서 체중증가에 미치는 영향이 미미하므로 제2형 당뇨병 치료제로서 매력적이라 하겠다.

### 3) 췌장에 미치는 영향

제2형 당뇨병이란 인슐린의 상대적 부족과 인슐린 저항성을 그 특징으로 한다[8,16]. 특히 동양인과 같은 마른 체형을 가진 경우 상대적으로 췌장의 베타세포 양이 적어 제2형 당뇨병에서 베타세포 기능 저하와 베타세포 양의 부족은 더욱 뚜렷하게 나타난다[17]. DPP-4 억제제는 동물 실험에서 베타세포의 증식 촉진과 사멸억제를 통해 베타세포의 양의 증가를 보였다[18,19]. 또한 임상연구에서도 메트로포민 투여에 DPP-4 억제제를 추가하여 치료한 경우 HOMA-β의 호전을 보였고[20], sitagliptin의 2년간 치료연구에서도 SU로 치료한 경우에 비해 공복 베타세포 기능에 좋은 영향을 보임을 알 수 있었다[21]. 그 외의 DPP-4 억제제들도 HOMA-β와 PI/I ratio (pro-insulin/insulin ratio)는 호전시키며, 역동적 실험에서도 일부 호전을 보임으로서 췌장의 베타세포에는 좋은 영향을 가짐은 분명해 보인다[22]. 이 결과들을 토대로 DPP-4 억제제가 제2형 당뇨병의 원인을 해결할 수 있을 지도 모른다는 기대를 하게 된다. 하지만 불행히도, 일부 연구에서 1~2년 치료 동안 유지된 베타세포 기능 호전이 1~4주간의 DPP-4 억제제의 wash out 기간 후에는 소멸되는 것을 볼 때[21,23], DPP-4 억제제의 베타세포에 미치는 좋은 영향은 제2형 당뇨병 원인을 해결하기보다는 일시적인 효과에 불과하다는 한계점을 지적할 수 있겠다.

### 3. 안정성

DPP-4 억제제는 앞에서 강조한 GLP-1과 GIP를 올리고, glucagon 생성 억제 이외에 다른 여러 대사과정에 영향을 미치는 약제이다. 이에 DPP-4 억제제가 다른 DPP family인 DPP-2, DPP-8, DPP-9 등도 억제할 수 있다. 그러나 DPP-8, DPP-9 등은 세포 내에 존재하고 있고, 실제 비선택적으로 DPP family를 모두 억제 시켜도 임상적인 문제점은 나타나지 않았다[24]. 또한 DPP-4 억제제들이 모두 DPP-4에 대해 selectivity가 높아서 DPP-4 억제제는 다른 DPP family 억제로 인한 위험에서 보다 안전하다고 판단할 수 있다[3]. 기존에 DPP-4 억제제 치료 연구에서 나타난 부작용으로는 비인두염, 비노기계 감염, 호흡기계 감염, 두통, 어지럼증, 오심, 설사, 소화불량 등이 나타나지만 대부분 심하지 않고, 1~6% 정도로 발생하여 DPP-4 억제제의 안정성을 다시 한번 확인할 수 있었다[25]. 또한 저혈당의 빈도는 연구마다 다양하지만 1% 이내로 되어 있고, TZD 보다 더 적은 양상을 보여준다[10,15]. 따라서 DPP-4 억제제는 부작용이 적고, 저혈당도 적어 매우 안전한 약이라고 할 수 있겠다.

신장기능이 떨어져 있는 제2형 당뇨병 환자는 안심하고 사용할 수 있는 당뇨병 약제가 별로 없어서 임상자들은 약제 선택에 있어서 고민스럽다. DPP-4 억제제는 신장기능이 나쁜 경우에도 비교적 안정하게 유지된다[3]. 하지만 정도의 차이는 있어서, sitagliptin인 경우 신장기능이 moderate renal impairment (RI) (GFR 30~50 mL/min)인 경우 하루 50 mg 복용하도록 하며, severe RI (GFR < 30 mL/min)인 경우는 하루 25 mg을 복용하고, ESRD인 경우도 25 mg을 복용할 수 있다. 54주까지 치료 경과를 봤을 때 이 용량은 안전하고 할 수 있다[26]. Saxagliptin은 ESRD를 제외한 moderate and severe RI인 경우 일반적인 용량의 절반인 2.5 mg을 추천하고 있다. Vildagliptin은 moderate RI 이하의 신장 기능을 가진 경우는 사용하지 않기를 권고한다. Alogliptin, gemigliptin은 아직 data가 없으며, linagliptin은 신장 기능 이상에 제일 혈중 농도에 미치는 영향이 적다. 따라서 linagliptin인 경우는 DPP-4 억제제 중 유일하게 신장 기능에 따른 용량 조절이 필요 없다[27]. 또한 간의 이상이 있는 경우는 sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, alogliptin, linagliptin 모두 용량 조절이 필요치 않다[3].

노인에서 안정성은 DPP-4 억제제가 가진 장점이다. 일부 연구를 보면 65세 이상의 노인에서 DPP-4 억제제 사용은 젊은 사람 에서 보이는 혈당 감소 이상의 혈당 감소 효과를 보이고 있고, 저혈당은 적었다[28,29]. 다만 SU나 인슐린에 추가로 DPP-4 억제제를 사용하는 경우는 주의해야 한다[3]. 그리고, 최근 메타분석에서 DPP-4 억제제는 심혈관 안정성을 보임으로써 노인에서도 매우 매력적인 약제라고 할 수 있겠다 [30,31]. 또한 DPP-4 억제제는 다른 약제들에 비해 급기증에 해당되는 질환들(심부전, 신부전, 심근경색, 간경화, 간염, 골다공증, 치매, 장질환, 호흡기부전 등)이 적다[32]. 따라서 노인에서 DPP-4 억제제는 또 하나의 좋은 치료 선택이 될 수 있겠고, 그 외 다른 질환을 가지고 있는 환자들에서도 좋은 치료 선택제가 될 수 있겠다.

## 결론

DPP-4 억제제는 각기 다양한 구조와 흡수, 대사, 제거, 선택성, 지속성 등은 다양하지만, 혈당 강하 효과는 서로 비슷하다. 또한 베타세포에도 좋은 효과를 보이며, 장기간의 치료 동안 효과가 유지된다. 또한 체중 증가가 미미하며, 저혈당이 적어 제2형 당뇨병 환자에서 사용하기 적절하며, 특히 나이드 환자들에게 좋은 선택 약제라고 할 수 있겠다. 메트로포민보다 1차 치료 약제로

더 우월한 증거는 없지만 2차로 선택할 수 있는 여러 약제 중에서는 보다 많은 장점을 가지고 있다. 또한 신장 기능 이상에서는 용량 조절이 필요한 약제들이 있고, 필요 없는 약제도 있어서 이 점이 어떤 DPP-4 억제제를 사용할 것인가에 대해서는 영향을 미칠 것으로 보이며, 여기서는 리뷰 되지 않았지만 심장에 어떤 영향을 미치는지도 중요한 선택의 요건이 될 것으로 보인다.

### 참고문헌

- Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2007;117:24-32.
- Russell-Jones D, Gough S. Recent advances in incretin-based therapies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:489-99.
- Scheen AJ. A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:81-99.
- Chia CW, Egan JM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3703-16.
- Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:224-35.
- Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at hba1c target < 7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78945 patients. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:228-33.
- Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2012;46:1453-69.
- Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest* 1981;68:1456-67.
- Blonde L, Dagogo-Jack S, Banerji MA, Pratley RE, Marcellari A, Braceras R, Purkayastha D, Baron M. Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the galiant trial--a primary care, type 2 diabetes study. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:978-86.
- McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, Dahl M. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2011;5:e35-48.
- Scheen AJ. Dpp-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 2012;38:89-101.
- Bonora E. Antidiabetic medications in overweight/obese patients with type 2 diabetes: drawbacks of current drugs and potential advantages of incretin-based treatment on body weight. *Int J Clin Pract Suppl* 2007;(154):19-28.
- Scheen AJ. Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs* 2003;63:1165-84.
- Foley JE, Jordan J. Weight neutrality with the dpp-4 inhibitor, vildagliptin: mechanistic basis and clinical experience. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:541-8.
- Cornell S. Differentiating among incretin therapies: a multiple-target approach to type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:510-24.
- Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP, Porte D Jr. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993;42:1663-72.
- Montanya E, Nacher V, Biarnes M, Soler J. Linear correlation between beta-cell mass and body weight throughout the lifespan in lewis rats: role of beta-cell hyperplasia and hypertrophy. *Diabetes* 2000;49:1341-6.
- Pospisilik JA, Martin J, Doty T, Ehses JA, Pamiir N, Lynn FC, Piteau S, Demuth HU, McIntosh CH, Pederson RA. Dipeptidyl peptidase iv inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2003;52:741-50.
- Mu J, Woods J, Zhou YP, Roy RS, Li Z, Zycband E, Feng Y, Zhu L, Li C, Howard AD, Moller DE, Thornberry NA, Zhang BB. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55:1695-704.
- Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.
- Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM. 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;64:562-76.
- van Genugten RE, van Raalte DH, Diamant M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and preservation of pancreatic islet-cell function: a critical appraisal of the evidence. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:101-11.
- Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, Nilsson PM, Lalanne G, Jauffret S, Foley JE. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes*

- Metab 2008;10:675-82.
24. Kirby M, Yu DM, O'Connor S, Gorrell MD. Inhibitor selectivity in the clinical application of dipeptidyl peptidase-4 inhibition. *Clin Sci (Lond)* 2010;118:31-41.
  25. Richard KR, Shelburne JS, Kirk JK. Tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a review. *Clin Ther* 2011;33:1609-29.
  26. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM, Williams-Herman D. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:545-55.
  27. Scheen AJ. Linagliptin for the treatment of type 2 diabetes (pharmacokinetic evaluation). *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:1561-76.
  28. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population  $\geq 75$  years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:55-64.
  29. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, Caporossi S, Golm GT, Langdon RB, Williams-Herman D, Kaufman KD, Amatruda JM, Goldstein BJ, Steinberg H. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1049-58.
  30. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:112-20.
  31. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2011;27 Suppl 3:57-64.
  32. Paolisso G, Monami M, Marfella R, Rizzo MR, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the elderly: more benefits or risks? *Adv Ther* 2012;29:218-33.