

Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) 억제제

원광대학교 의과대학 내과학교실

이 대 호

Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor

Dae Ho Lee

Department of Internal Medicine, Wonkwang University School of Medicine and Hospital, Iksan, Korea

Recent advances in incretin biology have led to the development of a new class of oral anti-diabetic drugs. To date, there are two known incretin hormones, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), of which the former is a more important therapeutic target for type 2 diabetes. GLP-1 is secreted by intestinal L-cells in response to oral nutrient intake, and it stimulates insulin secretion and suppresses glucagon secretion in a glucose-dependent manner. However, both GLP-1 and GIP are rapidly degraded by dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), a multifunctional type II transmembrane glycoprotein. Thus, several DPP-4 inhibitors with different pharmacologic features are now available and can be used either as monotherapy or in combination with other anti-diabetic agents for the treatment of type 2 diabetes. In both therapeutic regimens, DPP-4 inhibitors have been shown to reduce hemoglobin A1c levels by approximately 0.5-0.8%. In clinical trials, DPP-4 inhibitors were generally well-tolerated, posed a low risk of hypoglycemia, and did not increase body weight. Despite some reports of a possible increased risk of pancreatitis with GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors, no causal associations have been found. Recent randomized controlled clinical trials have shown that DPP-4 inhibitors did not increase or decrease the rates of major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular disease, even though this class of anti-diabetic agents had various salutary effects in many studies involving animals or healthy and diabetic humans. Additional studies will be required to resolve these disparate conclusions. (Korean J Med 2014;87:1-8)

Keywords: Incretin; Glucagon-like peptide-1; Glucose-dependent insulintropic polypeptide; Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; Type 2 diabetes

서 론

제2형 당뇨병 치료의 최근 가이드라인들은 환자중심적

접근을 통하여 저혈당을 최대한 피하면서 환자의 상황에 맞게 혈당 조절 최소 목표 혹은 이상적인 목표를 설정하여 생활요법을 먼저 혹은 동시에 약물요법을 시행하되, 제1차 약

Correspondence to Dae Ho Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Wonkwang University School of Medicine and Hospital, 895 Muwang-ro, Iksan 570-711, Korea
Tel: +82-63-859-2602, Fax: +82-63-855-2025, E-mail: drhormone@naver.com

*This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) Grant funded by the Korea government (MSIP) (2008-0062484) and by the Basic Science Research Program through the NRF funded by the Ministry of Education (2011-0010128).

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

물요법은 메트포르민을 권하고 있으며 메트포르민을 사용할 수 없거나 메트포르민 요법에도 불구하고 목표에 도달하지 못한 경우 2번째 약제를 선택하는데 과거에 비해 약제 선택의 폭이 다양해졌다[1]. 또한 진단 당시부터 당화혈색소가 높은 경우(예, $\geq 9.0\%$), 처음부터 병합요법을 실시할 수 있기 때문에 메트포르민과 초기부터 병합요법을 할 수 있는 약제 선택도 매우 중요하다고 할 수 있다. 약제의 선택에 있어서 특히, 저혈당의 위험이 적고 부종이나 체중증가가 없는 새로운 약제로서 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 억제제인 sitagliptin이 2006년 처음으로 허가된 이후 많은 DPP-4 억제제가 개발되어 사용 중에 있다.

인크레틴(incrutin) 호르몬과 DPP-4

장 점막에는 췌장의 내분비 기능을 조절하는 물질이 존재하여 혈당을 감소시킬 수 있다는 것이 이미 1900년대 초부터 관찰되었고 이후 장에서 유래하는 혈당 감소 작용을 가진 물질을 "인크레틴"이라고 명명하였으며 1960년대부터 면역 측정법이 개발되면서 실험을 통하여 포도당을 정주할 때보다 경구 투여할 때 췌장의 인슐린 분비반응이 더 크게 일어나는 현상이 확인되어 이를 "인크레틴 효과"라고 하였다[2]. 인크레틴 효과에 의한 인슐린 분비반응은 경구 포도당 섭취 후에 일어나는 인슐린 분비반응의 50-70% 정도를 차지할 정도로 중요하며 당뇨병 환자에서는 크게 감소되어 있다[2]. 현재까지는 인크레틴 호르몬으로서 glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)와 glucagon-like peptide 1 (GLP-1)이 밝혀졌으며 더 많은 인크레틴 호르몬이 있을 것으로 생각하고 많은 연구가 진행되고 있다. 제2형 당뇨병 환자에서는 GIP 농도가 정상이거나 오히려 증가되어 있고 GIP에 대한 인슐린 분비반응은 크게 감소된 반면, 식후 활성 GLP-1 농도는 감소되고 GLP-1에 대한 인슐린 분비반응은 상대적으로 거의 보존되어 GLP-1 혹은 GLP-1 유도체를 제2형 당뇨병 환자의 치료에 적용할 수 있다[2,3]. GLP-1의 생리적 작용은 포도당 의존적으로 인슐린 분비 증강작용과 글루카곤 분비억제 작용이 있고 베타세포 보호 효과가 있으며 약리적 용량 투여 시에는 식욕억제와 위배출시간 지연 등의 효과와 함께 체중감소 효과가 나타난다[2,3]. 하지만 GLP-1 수용체 작용제는 주사제이고 GLP-1은 DPP-4 (adenosine deaminase complexing protein 2 or CD26)에 의해서 빠르게 대사되어 혈중 반감기가 2분 이

내이기 때문에 DPP-4 효소작용 억제제를 통하여 활성 GLP-1의 농도를 높일 수 있는 경구 당뇨병 치료제로서 DPP-4 억제제가 개발되었다[2,3].

DPP-4는 다양한 기능을 가진 type II transmembrane glycoprotein으로서 단백질 및 펩타이드의 아미노말단에서 두 번째 아미노산[N-terminal penultimate (P₁) position]이 프롤린 혹은 알라닌인 경우 그 말단에서 2개의 아미노산을 제거하는 단백질 분해 효소이다[4]. DPP-4의 기질은 주로 아미노산 80개 이내의 크기인 펩타이드가 주요 기질로서 GLP-1 및 GIP 외에 neuropeptide와 chemokine 등을 포함한 35개 이상의 기질이 존재하며, 대표적인 기질로서 neuropeptide Y, peptide YY, substance P 그리고 stromal cell-derived factor 1 등이 그 기질에 속하지만 GLP-1 및 GIP 외 다른 기질에 대한 DPP-4 억제제의 영향은 아직 연구가 매우 부족한 상태이며 인체 연구는 더욱 그렇다[4,5]. DPP-4는 상피세포, T 림프구를 포함한 여러 면역세포 그리고 혈관 내피세포 등을 포함한 여러 가지 세포와 신장, 간, 부신, 골격근, 췌장, 폐, 소장, 골수, 비장 등을 포함한 거의 모든 조직에서 발현된다[4,6,7]. DPP-4의 효소 활성 homodimer일 때 유지되며 혈액 및 체액에서도 막단백에서 분리된 효소활성이 있는 soluble DPP-4가 존재한다[5,8]. 제2형 당뇨병 환자, 특히 혈당조절이 불량한 환자에서는 혈중 DPP-4 농도가 증가되어 있고 효소활성도 높다고 보고되었다[9]. DPP-4는 효소활성 외에도 fibroblast activation protein α (FAP α), adenosine deaminase, fibronectin, collagen, mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor, CD45, CXCR4, 그리고 plasminogen 2 등과 결합하여 다양한 생리적 작용을 할 수 있으며 이에 대한 내용은 본 고찰에서는 생략하기로 한다[4,10]. DPP-4 외에도 유사물질이 있으며 이들을 "DPP-4 activity and/or structure (homologues, DASH)"라고 하며 여기에는 세포 표면에 dipeptidyl peptidase 효소활성을 가진 DPP-4 및 FAP- α , 세포질 내에서 효소활성을 가진 DPP-8 및 DPP-9, 그리고 효소활성 없이 세포막에 있는 DPP6 및 DPP10 등이 있고 마지막으로 세포 내 소포체에 있으며 효소활성이 있는 quiescent cell proline dipeptidase (QPP, 혹은 DPP-II)가 여기에 속한다[11]. DASH에 대해서는 아직 밝혀지지 않은 것들이 더 많아서 추가 연구가 필요하며 일부 DPP-4 억제제의 부작용이 DASH 중에서 다른 효소에 대한 비특이적 작용 때문이라는 주장이 있으나 아직 확증이 부족하며 현재 사용중인 선택적 DPP-4 억제제들은 다른 효소들

에 비해 DPP-4에 대해서 수백 배 이상 특이적이기 때문에 그러한 가능성은 낮다[4,12].

DPP-4 억제제

DPP-4 억제제의 작용원리와 효과를 설명 요약하면 그림 1과 같다. DPP-4 억제제는 DPP-4의 효소활성에 매우 중요한 활성 포켓의 구조분석을 통하여 선택적으로 효소활성을 억제하는 비교적 분자량이 적은 화학적 합성물질로서 화학적 구조에 따라서 약간의 작용특성이 있으며 현재 국내에서 사용 중인 DPP-4 억제제들의 특성을 요약하면 표 1과 같다[13,14]. DPP-4 억제제 경구 투여 후 대개는 1시간 늦어도 4시간 내에 혈중 최고 농도에 이르고 식후 활성 GLP-1 농도를 1.8배 정도 증가시키며 통상적인 권장 투여 용량으로 혈청 DPP-4 활성 억제효과가 80% 이상, 24시간까지 유지된다[13]. Vildagliptin의 경우 1일 1회 투여 시에는 DPP-4 억제 효과가 80%

이상 유지되지 않으므로 2회 분할 투여가 필요하다[14]. 식사와 같이 투여해도 약제의 혈중 농도가 변하지 않거나 15% 이내에서 감소하는 것으로 보여 임상적으로 효과에 별로 영향을 미치지 않는다고 판단되어 식사와 함께 투여할 수 있다[13].

제2형 당뇨병 환자에서 DPP-4 억제제는 식후 인슐린 농도와 C-펩타이드 농도를 증가시키고 글루카곤 농도를 감소시켜서 식후 혈당을 감소시킬 뿐만 아니라 혈당의 변동폭도 크게 줄이는 장점이 있다[15].

췌장 베타세포에 대한 작용은 동물실험에서는 비교적 잘 입증되었지만 제2형 당뇨병 환자에서는 베타세포 기능을 직접 평가하기가 곤란하여 베타세포 기능을 평가하는 다양한 표지자들을 대신 활용하여 평가한 많은 연구들이 베타세포의 기능 보호 효과를 보여주고 있으며 제2형 당뇨병 환자에서의 알파세포의 기능 이상도 개선하여 포도당에 대한 민감도가 호전되어 혈장 글루카곤 농도가 감소되는 결과를 보

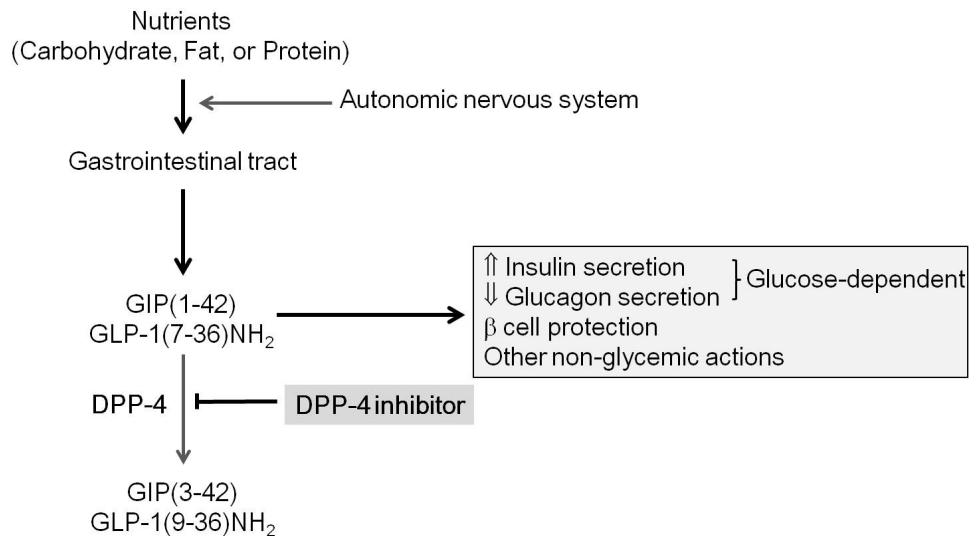


Figure 1. Incretin hormones and DPP-4 inhibitor. GLP-1 is secreted from entero-endocrine L cells which are distributed mainly in the distal ileum and colon, whereas GIP is from K-cells which are localized to proximal small intestine (duodenum and jejunum). Autonomic nervous system, the neurotransmitters gastrin-releasing peptide and acetylcholine, and GIP can contribute to the rapid release of GLP-1 after nutrient ingestion. To date, only GIP and GLP-1 are known incretin hormones in humans which potentiate glucose-stimulated insulin secretion in an additive manner. DPP-4, which functions as a cell surface serine protease by selectively cleaving dipeptides from peptides and proteins containing proline or alanine in the N-terminal penultimate (P1) position, rapidly converts active GLP-1 (7-36) amide and GIP (1-42) to their inactive metabolites GLP-1 (9-36) and GIP (3-42). DPP-4 inhibition causes an increase in the plasma active GLP-1 level by 2-3 folds, thereby enhancing incretin action. Because this is not that high level as seen in pharmacological treatment with GLP-1, DPP-4 inhibitor therapy in patients with type 2 diabetes does not affect appetite and gastric motility [3-7].

Table 1. Main features of DPP-4 inhibitors approved for clinical use [13-15,36]

Drugs (daily dosage)	Active metabolite (activity vs parent drug, %)	Excretion ^a	^b Dosage adjustment in renal impairment (per day)
Sitagliptin 100 mg od	Demethylated, acetylated (3-6%)	87% renal (80% unchanged) 13% biliary	Moderate: 50 mg Severe: 25 mg
Vildagliptin 50 mg bid	Negligible	85% renal (21% unchanged) 15% biliary	Moderate to severe: 50 mg
Saxagliptin 5 mg od	BMS 510849 (50%)	75% renal (24% unchanged; 36% BMS-510849) 22% biliary	Moderate to severe: 2.5 mg
Linagliptin 5 mg od	Negligible	6.3% renal > 85% biliary (mostly unchanged)	No adjustment
Alogliptin 25 mg od	Negligible	76% renal (95% unchanged) 13% biliary	Moderate: 12.5 mg Severe: 6.25 mg
Gemigliptin 50 mg od	Yes	63% renal (39% unchanged) 27% biliary (11% unchanged)	No adjustment

bid, twice daily; od, once daily.

^aUnchanged: percentage of % of an administered dose that is eliminated unchanged in the urine or feces.

^bCreatinine clearance in renal impairment: mild, ≥ 50 mL/min; moderate, ≥ 30 to < 50 mL/min; severe, < 30 mL/min) or with end-stage renal disease (ESRD) requiring hemodialysis or peritoneal dialysis.

고하였다[16]. 하지만 인간의 체장을 직접 대상으로 한 연구 보고는 매우 드물고, 한 연구에서는 베타세포의 증식뿐만 아니라 알파세포의 기능 억제 때문에 상대적으로 알파세포 역시 세포증식을 보인다고 보고되었으나 향후 추가 연구가 필요하다[17].

DPP-4 억제제의 효능

통상적으로 DPP-4 억제제의 치료 효과는 단독요법 환자에서 당화혈색소의 감소량이 0.5-0.7%로 보고되었고 다른 항당뇨병 약제와 병합요법 시에도 추가적으로 0.5-0.7% 정도 감소되는 것으로 보고되었다[15]. 현재까지 임상경험이 가장 많이 축적된 sitagliptin의 예를 들어 설명하면 제2형 당뇨병 환자에서 단독요법 시에 당화혈색소 7% 미만에 도달하는 환자는 위약군(5-17%)에 비해 유의하게 높으며(21-58%), 위약군에 비해 당화혈색소는 0.6-1.1%, 공복혈당은 18-32 mg/dL, 식후 2시간 혈당은 47-81 mg/dL 정도 더 낮게 조절된다[15]. 아직까지 DPP-4 억제제들을 직접 비교를 통해서 어떤 한 약제가 다른 약제에 비해 더 우월하다는 보고는 없으며 다른 DPP-4 억제제들도 이와 비슷한 효능을 보일 것으로 생각할 수 있다[14,15,18]. 또한 장기간 투여 시에도 효과가 잘 유지

되고 당뇨병 유병 기간이 5년 이상인 환자에서나 치료 전 당화혈색소가 비교적 높은 환자에서도 효과가 차이 없이 나타나다는 장점이 있다[14]. 뿐만 아니라 메트포르민과 병합요법 시에 추가적인 GLP-1 분비 증가가 보고되어 병합요법의 장점을 살릴 수 있으며[19] 최근에 일본에서 시행된 연구에서는 비교적 효과가 약하다고 여겨져서 잘 사용하지 않던 α -glucosidase 억제제도 단독요법에 비해 DPP-4 억제제와 병합요법 시에 당화혈색소의 개선(-0.91~-0.96%)이 다른 항당뇨병 약제와 DPP-4 억제제의 병합요법 효과와 비슷한 정도로 효능을 보이고 이러한 상가작용 혹은 상승작용의 기전으로는 α -glucosidase 억제제에 의해서 추가적으로 발생하는 혈중 GLP-1 증가가 기여할 것이라는 보고가 있다[20]. 이러한 혈당조절 개선이 체중증가 없이 달성될 수 있으므로 추가적인 DPP-4의 장점이라 할 수 있다.

기존 메트포르민 요법에 추가하는 요법(add-on to metformin therapy)에 있어서 설폰요소제, 피오글리타존, 기저인슐린, 혹은 exenatide 등 다양한 병합을 시도할 수 있으며 특히 메트포르민은 GLP-1 분비를 증가시키므로 DPP-4 억제제와 병합요법 시에 활성 GLP-1의 증가를 기대할 수 있고 실제 메트포르민과 sitagliptin의 병합요법에서 당화혈색소의 감소(-2.4%)가 크게 나타날 수 있다[15,21].

DPP-4 억제제와 타 약제들과의 비교에서는 각각 설폰요소제 및 피오글리타존에 비해서는 동등한 효과를, 기저인슐린 혹은 GLP-1 수용체 작용제인 exenatide 혹은 liraglutide 주사 치료 효과에 비해서는 열등한 치료 효과를 보였다[15,18].

DPP-4 억제제가 베타세포 보호 효과를 가지고 있는데 병합요법 시에서는 DPP-4 억제제와 메트포르민(sitagliptin과 메트포르민) 병합요법이 다른 병합요법(sitagliptin + 피오글리타존, 혹은 피오글리타존 + 메트포르민)에 비해서 베타세포 보호효과가 더 우월하다는 보고가 있다[16].

DPP-4 억제제의 치료 효과가 한국인을 포함한 아시아인에서 서구인에 비해 당화혈색소 감소 효과가 더 뛰어나다는 보고가 있는데, 특히 체질량 지수가 30 kg/m^2 미만인 환자들에서 이러한 현상이 더 저명하였는데 한국인에서도 역시 DPP-4 억제제 치료가 크게 도움이 될 수 있음을 시사한다[22].

DPP-4 억제제 중에서 효능 비교

아직 약제 간에 혈당조절에 있어서 당화혈색소의 변화를 직접 비교한 연구는 별로 없으며 또한 통계적으로 약제 간에 유의한 차이를 보이는 경우도 없었다[18]. 하지만 sitagliptin과 vildagliptin의 3개월 치료 효과를 비교한 연구에서 당화혈색소는 두 치료군 사이에 차이가 없었지만 vildagliptin 투여 환자군에서 식후혈당의 변이와 변동폭이 더 작고 식간에 혈장 GLP-1의 농도가 유의하게 더 높을 뿐만 아니라 식간에 혈장 글루카곤 억제효과도 더 좋은 경향을 보였으며 산화스트레스와 일부 염증 사이토카인의 유의한 감소를 보여서 향후 추가적인 관심이 필요해 보인다[23].

약물 상호작용

약제간의 약물 상호작용은 주로 CYP 효소계의 활성을 유도하거나 억제하는 약제들 간에 발생하는 경우가 많은데 DPP-4 억제제는 saxagliptin을 제외하고는 CYP에 의해서 대사되지 않아서 임상적으로 문제가 되는 약물 상호작용은 별로 없다[14]. Saxagliptin은 체내 흡수된 양의 50% 정도가 CYP3A4/5에 의해서 5-hydroxy saxagliptin (BMS 510849)로 대사되며 이 대사체 역시 활성을 지니므로 saxagliptin과 강력한 CYP3A4/5 억제제(ketoconazole, atazanvir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin)

와 병합 투여하는 경우는 용량 감량이 필요하다[13]. 국내에서 개발한 gemigliptin 역시 CYP3A4에 의해서 일부 대사되나 saxagliptin에 비해서는 정도가 더 적으며 용량 조절이 필요 없다. Sitagliptin의 경우 일부 대사(16%)에 CYP3A4와 CYP2C8가 관여하므로 신기능 감소 환자에서 강력한 CYP3A4 억제제와 같이 사용 시에는 용량 조절을 염두에 두어야 한다[14]. P-glycoprotein과 작용 때문에 vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin이 혈청 digoxin 농도를 약간 올릴 수 있으나 임상적으로 고려해야 할 정도는 아니다[14].

특정 환자에서의 약제 사용 주의사항

중등도 이상의 신장질환자에서는 linagliptin과 gemigliptin을 제외하고는 모두 약제 용량의 감량이 필요하며, 간 질환 환자에서의 약제 용량 조절은 대개의 DPP-4 억제제의 경우 필요하지 않으나 심한 간 손상 환자에서는 vildagliptin 사용이 금지되어 있으며, 특히 간 손상과 신장 질환이 같이 있는 환자에서는 vildagliptin 축적이 더 저명하므로 더욱 주의가 필요하다[13,14].

심혈관계 기대효과 및 임상연구 결과

작지만 통계적으로 유의한 혈압 강하 효과가 자주 보고되었지만 안지오텐신 전환효소 억제제인 enalapril과 병합 투여하는 경우 10 mg 이상의 용량에서는 이러한 효과가 사라짐을 보고한 연구가 있어서 향후 기전과 함께 추가 연구가 필요하며 고용량의 안지오텐신 전환효소 억제제와 DPP-4 억제제를 같이 투여하는 경우 혈압에 대한 관찰이 필요해 보인다[24]. 그 외에도 DPP-4 억제제는 심혈관계 위험인자나 병태생리와 관련된 다양한 효과를 보인다고 보고되었지만 이러한 효과가 실제 심혈관계 질환의 발생을 줄이는 데 기여하는지는 아직 대규모 임상연구 등을 통해서 입증된 바는 없다. 혈당강하 효과 외에 DPP-4 억제제의 효과는 혈압강하 효과, 식후 고지혈증의 개선, 염증표지자의 감소, 산화스트레스의 감소, 혈관내피세포의 기능개선, 단백질의 감소 등을 들 수 있다[25-27].

최근의 메타분석에서는 DPP-4 억제제 치료군에서 타 약제 치료군이나 위약군에 비해 사망률이나 심혈관 질환의 발생이 차이가 없다는 결과들이 나오고 있으나 소그룹 분석에

서는 DPP-4 억제제 치료가 특히 설폰요소제에 비해서 심혈관 질환의 위험도가 더 낮다는 메타분석 결과가 있다[28-30].

하지만 이러한 기대에도 불구하고 최근에 종결된 대규모 임상연구 결과는 고위험 환자군에서 사망률, 심근경색증, 뇌졸중의 감소를 보여주지 못했다. 급성 심근경색증 혹은 불안정형 협심증으로 입원한 제2형 당뇨병 환자에서 입원 15-90일 이내에 alogliptin 투여군과 위약투여군을 비교한 Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE) 연구에서는 median 18개월 후에 두 군 간에 사망률, 심근경색증, 뇌졸중의 발생에 차이가 없었다[31]. 또한 동맥경화성 심혈관 질환을 이미 가진 환자 혹은 고위험 환자에 대하여 saxagliptin과 위약을 비교한 The Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 53 연구에서는 심혈관 질환에 의한 사망, 심근경색증, 뇌경색증의 발생에는 차이가 없었으나 심부전에 의한 입원 가능성이 saxagliptin 치료군에서 위약군에 비해 27% 증가하는 결과를 보였다[32]. 따라서 현재 진행 중인 DPP-4 억제제의 심혈관 질환에 대한 대규모 임상연구들의 결과들을 기다려보아야 하겠지만 현재 시점에서는 DPP-4 억제제 치료에 의해서 심혈관 질환의 발생이 증가하지는 않는 것으로 생각할 수 있다.

부작용 및 안전성

전반적으로 부작용이 거의 없는 약제이며 현재까지 축적된 자료에 근거한 분석들에서도 DPP-4 억제제 투여 환자군에서 전체 사망률 역시 증가하지 않는다[15]. Angioedema를 포함한 심한 과민반응이 매우 드물게 시판 후 보고된 바 있다[15].

인크레틴 호르몬 작용이 포도당 의존적으로 인슐린 분비를 일으키기 때문에 저혈당 환자에서는 인슐린 분비증강이 일어나지 않고 저혈당에 대한 글루카곤 반응은 그대로 유지되기 때문에 DPP-4 억제제 투여 시에 심한 저혈당의 위험은 거의 없다[33]. 하지만 설폰요소제나 인슐린 치료와 병합 시에는 메트포르민 혹은 기타 약제와 병합할 때보다 저혈당 위험이 증가하므로 주의가 필요하다.

Vildagliptin의 경우 허가를 위한 초기 연구에서 드물게 간 기능 이상을 초래하는 경우가 있어 초기 투여 시 첫 1년간은

매 3개월마다 간 기능 검사를 권고하고 있으나 제2상 및 3상 임상연구 분석 결과들에서는 간 손상의 증거가 없으므로 실제 임상에서는 당뇨병에 대한 정기적인 채혈 검사 시에만 확인하는 경우가 대부분인 것 같다[14].

췌장암을 비롯하여 암 발생과의 관련성은 근거가 없는 상태이다. DPP-4 억제제를 포함한 인크레틴 기반 치료 시 췌장염의 위험이 높을 가능성이 제기되었으나 제2상 및 3상 임상연구 결과나 보험회사 데이터에 대한 후향적 분석, 그리고 신약 도입 시기에 증가하는 자발적 보고자료 등을 이용한 분석의 한계점 때문에 결론이 쉽지 않다. 최근 3상 임상연구 데이터를 모아서 분석한 연구 결과, 환자 천 명-년(1000 patient-year)당 췌장염 발생 빈도가 DPP-4 억제제 치료군 1.0, 대조군 환자군에서 1.2로서 췌장염 발생이 차이가 없다는 보고가 있으며 여기에 SAVOR-TIMI53 및 EXAMINE 연구데이터를 추가하여 분석하면 각각 DPP-4 억제제 치료군 1.3, 대조군 환자군에서 1.2로서 역시 차이가 없었다[34]. 인크레틴 기반 치료에 대한 60개의 임상연구(n = 353,639)에 대한 최근의 메타 분석에서도 췌장염 발생의 빈도가 차이가 없었다[35]. 과거 췌장염의 병력이 있는 환자에서도 췌장염의 발생을 증가시키지는 않는 불확실하다. 하지만 DPP-4 억제제 투여 중에 췌장염 의심 증상이 있으면 약제를 즉시 중단해야 한다.

결론

DPP-4 억제제는 비교적 안전하게 저혈당이나 체중증가 위험 없이 메트포르민과 초기부터 병합요법을 할 수 있는 약제이며 심혈관 질환의 위험을 증가시키지 않는다. 인슐린이나 설폰요소제와 병합 시에는 저혈당에 대한 주의가 필요하다. 경도의 혈압강화 효과와 식후 고지혈증의 개선 등을 포함한 심혈관 질환 위험인자에 대한 이로운 효과 등이 혈당조절 효과 외에 자주 관찰되었지만 더 장기적인 치료 경험과 현재 진행 중인 대규모 임상연구 결과 등이 더 나오면 심혈관 질환에 대한 영향이 더 명확해질 것이다. 또한 그 외에도 DPP-4 및 DASH의 작용과 DPP-4 억제제의 영향에 대한 추가 연구가 필요할 것이다.

중심 단어: 인크레틴; Glucagon-like peptide-1; Glucose-dependent insulinotropic polypeptide; Dipeptidyl peptidase-4 억제제; 제2형 당뇨병

REFERENCES

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2014;35:1364-1379.
2. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131-2157.
3. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-1705.
4. Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26): role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept* 1999;85:9-24.
5. Boonacker E, Van Noorden CJ. The multifunctional or moonlighting protein CD26/DPPIV. *Eur J Cell Biol* 2003;82:53-73.
6. Gorrell MD, Gysbers V, McCaughan GW. CD26: a multifunctional integral membrane and secreted protein of activated lymphocytes. *Scand J Immunol* 2001;54:249-264.
7. Ohnuma K, Takahashi N, Yamochi T, Hosono O, Dang NH, Morimoto C. Role of CD26/dipeptidyl peptidase IV in human T cell activation and function. *Front Biosci* 2008;13:2299-2310.
8. Keane FM, Yao TW, Seelk S, et al. Quantitation of fibroblast activation protein (FAP)-specific protease activity in mouse, baboon and human fluids and organs. *FEBS Open Bio* 2013;4:43-54.
9. Lee SA, Kim YR, Yang EJ, et al. CD26/DPP4 levels in peripheral blood and T cells in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2553-2561.
10. Havre PA, Abe M, Urasaki Y, Ohnuma K, Morimoto C, Dang NH. The role of CD26/dipeptidyl peptidase IV in cancer. *Front Biosci* 2008;13:1634-1645.
11. Cordero OJ, Salgado FJ, Nogueira M. On the origin of serum CD26 and its altered concentration in cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:1723-1747.
12. Kirby M, Yu DM, O'Connor S, Gorrell MD. Inhibitor selectivity in the clinical application of dipeptidyl peptidase-4 inhibition. *Clin Sci (Lond)* 2009;118:31-41.
13. Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:501-514.
14. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs* 2011;71:1441-1467.
15. Plosker GL. Sitagliptin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2014;74:223-242.
16. Lu J, Zang J, Li H. Impact of three oral antidiabetic drugs on markers of β -cell function in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e76713.
17. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013;62:2595-2604.
18. Russell S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm* 2013;35:159-172.
19. Migoya EM, Bergeron R, Miller JL, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors administered in combination with metformin result in an additive increase in the plasma concentration of active GLP-1. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:801-808.
20. Seino Y, Fujita T, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K. Alogliptin plus voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension. *Curr Med Res Opin* 2011;27(Suppl 3):21-29.
21. Vardarli I, Arndt E, Deacon CF, Holst JJ, Nauck MA. Effects of sitagliptin and metformin treatment on incretin hormone and insulin secretory responses to oral and "isoglycemic" intravenous glucose. *Diabetes* 2014;63:663-674.
22. Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Kwak SH, Park KS, Cho YM. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56:696-708.
23. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care* 2012;35:2076-2082.
24. Marney A, Kunchakarra S, Byrne L, Brown NJ. Interactive hemodynamic effects of dipeptidyl peptidase-IV inhibition and angiotensin-converting enzyme inhibition in humans. *Hypertension* 2010;56:728-733.
25. Scheen AJ. Cardiovascular effects of gliptins. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:73-84.
26. Hocher B, Reichetzeder C, Alter ML. Renal and cardiac effects of DPP4 inhibitors: from preclinical development to clinical research. *Kidney Blood Press Res* 2012;36:65-84.
27. Van Poppel PC, Netea MG, Smits P, Tack CJ. Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:2072-2077.
28. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:3.
29. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical

- trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:938-953.
30. Zhang Y, Hong J, Chi J, Gu W, Ning G, Wang W. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas-a meta-analysis from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:241-256.
31. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-1335.
32. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326.
33. Duez H, Cariou B, Staels B. DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol* 2012;83:823-832.
34. Meier JJ, Nauck MA. Risk of pancreatitis in patients treated with incretin-based therapies. *Diabetologia* 2014;57:1320-1324.
35. Li L, Shen J, Bala MM, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;348:g2366.
36. Rhee EJ, Lee WY, Min KW, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor gemigliptin compared with sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:523-530.