

## 제2형 당뇨병 환자에게 인크레틴 기반 약물치료요법

김현아<sup>1\*</sup> · 김현성<sup>2</sup>

<sup>1</sup>서울대학교 약학대학, <sup>2</sup>가톨릭대학교 서울성모병원  
(2011년 3월 9일 접수 · 2011년 5월 6일 수정 · 2011년 6월 3일 승인)

### Incretin-based Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus

Hyunah Kim<sup>1</sup> and Hun-Sung Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Seoul National University,

<sup>2</sup>The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital

(Received March 9, 2011 · Revised May 6, 2011 · Accepted June 3, 2010)

Incretin hormones such as glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide delay gastric emptying, increasing satiety, and enhance insulin secretion. Two new classes of treatments related to incretin hormones for the management of type 2 diabetes mellitus have emerged: GLP-1 receptor agonists (e.g., exenatide, liraglutide) and the dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors (e.g., sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, alogliptin), which prevent the degradation of GLP-1. A MEDLINE search was conducted in order to evaluate the efficacy and safety of incretin-based therapies and publications were reviewed. Data from clinical trials indicated incretin-based treatment showed clinically significant reductions in hemoglobin A1c with low risk of hypoglycemia. Weight reductions were observed with GLP-1 receptor agonists where as DPP-4 inhibitors are weight neutral.

□ Key words - incretin-based treatment, glucagon-like peptide-1 agonists, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, type 2 diabetes mellitus

제2형 당뇨병 환자의 치료 목표는 식전 및 식후 혈당을 조절하고 당화혈색소를 7% 미만으로 유지시키는 것이다. 많은 연구들이 이러한 엄격한 치료 목표를 달성하기 위한 집중 혈당관리가 당뇨병과 관련한 장기 합병증 및 사망율을 현저하게 감소시킴을 나타냈다.<sup>1,2)</sup> American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD)의 가이드라인에서는 제2형 당뇨병 환자에게 엄격한 혈당관리를 유지하기 위하여 생활습관 개선과 함께 metformin의 사용을 1차 약물치료요법으로, sulfonylurea계 약물의 사용을 2차 약물치료요법으로 권고하고 있다.<sup>3)</sup> 그러나 실제 임상에서 목표 당화혈색소를 유지하며 동시에 경구용 혈당강하제와 사용과 관련한 유해사례, 특히 저혈당 및 체중 증가를 최소화시키는 것은 그다지 쉽지 않은 문제이다. 가이드라인에서 제시한 sulfonylurea계 약물은 대표적인 저혈당 및 체중 증가를 일으키는 약물이며 metformin 또한 빈번한 저혈당의 위험이 보고되고 있다. 이러한 저혈당 및 체중

증가는 환자의 복약순응도를 감소시키고 장기 치료 결과에 부정적인 영향을 줄 수 있다.

제2형 당뇨병은 점진적으로 진행되는 질병이며,  $\beta$ -cell의 기능이 점점 쇠퇴되기 때문에 치료가 더욱 힘들 수 있다. Homeostatic model assessment of  $\beta$ -cell function (HOMA-B) 연구에 의하면 metformin, sulfonylurea, thiazolidinedione 계열과 같은 경구용 혈당강하제들은 치료 초기 1년 동안은  $\beta$ -cell 기능을 개선시키나 시간이 지나면서 그 기능이 감소되는 결과를 나타냈다.<sup>4,5)</sup> 당화혈색소도 마찬가지로 처음 1년에는 감소하지만, 그 이후에는 점차적으로 증가되는 경향을 나타냈다. 이러한 연구 결과들은  $\beta$ -cell 기능의 개선을 유지시킬 수 있는 새로운 혈당강하제가 필요함을 제시하게 되는 계기가 되었다.<sup>6)</sup>

인크레틴 호르몬에 기반한 약물치료요법들은 최근 새로운 기전을 가진 혈당강하제로서 등장하고 있다.<sup>7,9)</sup> 대표적인 인크레틴 호르몬은 glucagon-like peptide-1 (GLP-1)과 glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)으로, 식사에 반응하여 장에서 생성되고 분비된다. GLP-1와 GIP는 포도당 의존적인 방식으로 인슐린 분비를 증대시키고 글루카곤의 분비를 감소시킴으로서 혈당을 낮춘다. 또한 위배출(gastric emptying) 속도를 지연시키고, 포만감을 증가시킴으로서 체

Correspondence to : 김현아  
서울대학교 약학대학  
서울시 중로구 연건동 28 (110-744)  
Tel: +82-2-740-8548, Fax: +82-2-874-4169  
E-mail: hyunah@snu.ac.kr

중 증가를 일으키지 않는다는 특징을 가지고 있다. 제2형 당뇨병 환자에게 인크레틴의 효과는 감소되어 있는 것으로 알려졌다. 포도당에 반응하는 GLP-1의 분비가 감소되어 있을 뿐 아니라 그 효능도 감소되어 있으며, GIP에 의한 인슐린의 분비는 그리 많지 않은 것으로 알려졌다. 두 효소는 모두 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)에 의하여 빠르게 분해되기 때문에 치료 목적으로 사용할 수 없다는 제한점이 있다. 따라서 인크레틴 기반 약물치료요법은 DPP-4 효소를 억제하거나 GLP-1의 반응을 증대시킴으로써, GLP-1 수용체의 활동을 극대화시키는 기전을 가지고 있다. 2009년 발표된 American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)/American College of Endocrinology (ACE) 가이드라인에서 인크레틴 기반 약물요법은 제2형 당뇨병의 치료에 있어 단독요법 또는 다른 혈당강화제와의 병용요법으로 추천되고 있다.<sup>10)</sup>

본고에서는 현재 사용 중이거나 임상시험 중인 인크레틴 기반 약물요법과 관련하여 각 약물들의 약물학적 특징 및 Medline 검색에 따른 대규모 임상연구 결과에 대해 알아보 고자 하였다. 특히 각 임상시험의 유효성과 관련한 평가 변수 중 당화혈색소의 변화와 체중의 변화에 중점을 두었으며 안전성과 관련한 평가 변수 중 저혈당 빈도 및 각 약물들의 유해 사례를 조사하였다. 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서 발표한 최신 안전성과 관련한 정보도 조사하였다.

## GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1) AGONISTS

GLP-1 수용체 효능제는 GLP-1 호르몬의 유용성을 증대시키며, DPP-4 효소의 영향을 덜 받음으로서 제2형 당뇨병 환자의 혈당을 감소시킨다.<sup>7,8)</sup> 현재 나와있는 GLP-1 계열의 약물들은 exenatide와 liraglutide가 있다. Liraglutide는 exenatide보다 신체의 GLP-1 호르몬에 더 가까운 화학적 구조를 가지고 있다. 두 약물 모두 피하주사로 투여하며 유효사례로 오심과 저혈당을 일으킬 수 있다.<sup>11)</sup> GLP-1 수용체 효능제는 포도당을 과량 섭취하거나 혈중 당의 농도가 증가되었을 때에만 인슐린 분비를 증가시키므로, 저혈당을 일으킨다 하더라도 그 정도가 경미한 편이다. 반감기의 차이 때문에 exenatide는 하루 두번, liraglutide는 하루 한번 투여한다. Table 1에서는 각 GLP-1 수용체 효능제의 용량, 유효사례, 주의사항, 유효성을 비교하여 나타내고 있다.

### Exenatide

#### Pharmacology

Exenatide는 힐라몬스터 도마뱀(*Heloderma suspectum*)의 타액에서 발견된 물질을 합성시켜 만든 최초의 인크레틴 유사체이다.<sup>7,8)</sup> 피하주사 후 약 2시간 후에 peak에 도달하며, 혈장 반감기는 3-4시간으로 혈당의 감소는 약 5-7시간 후에 도달한다. 따라서 exenatide는 하루 두번, 아침과 저녁 식사

**Table 1. Comparison of Glucagon-Like Peptide-1 Agonists**

	Exenatide	Liraglutide
Dose	5 mcg SC within 60 minutes prior to morning & evening meals (~ 6 hours apart) Can increase to 10 mcg BID	0.6 mg SC once daily for 1 week Can be increased to 1.2 mg SC once daily for 1 week; then to 1.8 mg SC once daily
Dose adjustment	CrCl < 30 mL/min: not recommended No dose adjustment is recommended for patients with hepatic impairment	No dose adjustment is recommended for patients with renal impairment No dose adjustment recommended for patients with hepatic impairment
Precautions	Should not be used in patients with severe renal impairment or ESRD Should not be used in patients with severe GI disease	Should not be used in patients with a personal or family history of medullary thyroid carcinoma Should not be used in patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 2
Drug interactions	Warfarin: increased INR Sulfonylurea: increased hypoglycemia risk	May impact absorption of other medications (delayed gastric emptying) Sulfonylurea: increased hypoglycemia risk
Adverse drug events	Nausea/vomiting, hypoglycemia, diarrhea Postmarketing reports: pancreatitis, increased INR, hypersensitivity reactions	Headache, nausea, diarrhea Anti-liraglutide antibody formation Immunogenicity-related events, including urticaria Thyroid C-cell tumors in animals Postmarketing reports: pancreatitis
Changes of from baseline HgA1c (Monotherapy)	-0.7 to 1.5 %	-0.8 to -1.1 %

SC = subcutaneously; BID = twice daily; CrCl = creatinine clearance; ESRD = end-stage renal disease; GI = gastrointestinal; INR = international normalized ratio; Hg A1C = Hemoglobin A1C

이전에 투여한다. 현재 일주일에 한번 투여하는 지속형 exenatide (exenatide long-acting release: LAR) 관련 임상시험이 진행되고 있다. Exenatide는 신장으로 배설되므로, 크레아티닌 청소율이 30-50 ml/min인 환자에게는 주의해서 사용해야 하며, 초기용량은 5 mcg 하루 두번으로 제한되어야 한다. 크레아티닌 청소율 30 ml/min 미만의 심각한 신장 기능의 손상이나 말기 신질환을 가진 환자에게 사용은 추천되지 않는다. Exenatide의 배설은 간기능에 의존적이지 않으므로, 간으로 대사되는 약물과 상호작용을 가지지 않는다. 반면, Exenatide는 위장관 운동성(gastric motility)에 영향을 주기 때문에 흡수와 관련하여 다른 약물과 상호작용을 일으킬 수 있다. Digoxin, warfarin, statin과의 상호작용을 연구한 약물동력학적 연구에서 임상적으로 유의할 만한 결과를 나타내지 않았다.<sup>8)</sup>

### Clinical Studies

Diabetes Management for Improving Glucose Outcomes (AMIGO) 연구는 제2형 당뇨병 환자에게 exenatide의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 목적으로 시행되었으며, 무작위 배정, 다기관, 이중/삼중맹검을 사용하여 위약군과 비교한 제3상 임상시험이었다.<sup>12-14)</sup> 각각의 연구는 이전에 sulfonylurea, metformin, sulfonylurea/metformin을 사용하여도 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 하여 30주 동안 진행되었다. 각각의 연구에서 exenatide를 30주 동안 투여하는 것은 위약군과 비교하여 치료직전으로부터의 당화혈색소를 각각  $-0.86\pm 0.11\%$ ,  $-0.78\pm 0.1\%$ ,  $-0.8\pm 0.1\%$  감소시켰는데 이는 통계학적으로 유의하였다 ( $p < 0.001$ ). 또 다른 연구는 52주의 장기기간 동안 진행되었는데, 이전에 sulfonylurea/metformin으로 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자 501명을 대상으로 exenatide와 insulin aspart의 유효성 및 안전성을 비교하였다.<sup>15)</sup> 연구 결과, exenatide는 당화혈색소와 공복시 혈당을 감소시키는데 열등하지 않은 효과를 나타냈으며, 식후 혈당 조절에 있어서는 insulin aspart보다 더 나은 효과를 나타냈다.

일주일에 한번 사용하는 지속형 exenatide (exenatide LAR)는 기존의 exenatide 하루 두번 요법과 비교하여 비슷한 유효성의 결과를 나타냈다.<sup>16,17)</sup> 45명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 15주 동안 진행된 무작위배정, 위약대조군을 사용한 제2상 임상시험에서 exenatide LAR 0.8 mg 또는 2.0 mg을 일주일에 한번 투여하는 것은 평균 당화혈색소를 통계학적으로 유의성있게 감소시켰으며 (0.8 mg:  $-1.4\pm 0.3\%$ , 2.0 mg:  $-1.7\pm 0.3\%$ ), 당화혈색소를 7% 미만으로 유지한 환자 비율도 각각 36%, 86%였다.<sup>15)</sup> 제2형 당뇨병 환자 295명을 대상으로 exenatide LAR과 exenatide를 비교한 무작위배정, 개방표지, 제3상 임상시험에서도 exenatide LAR은 30주 이후 당화혈색소 감소에 있어 통계학적으로 유의한 결과를 나타냈으며 (각각  $-1.9\pm 0.1\%$ ,  $-1.5\pm 0.1\%$ , 95% 신뢰구간  $-0.54\%$  to  $-0.12\%$ ;  $p = 0.0023$ ), 공복혈당의 감소도 같은 결과

를 나타냈다.<sup>16)</sup>

Exenatide는 체중 감소에도 현저한 영향을 주는 것으로 나타났다. 위에서 언급한 AMIGO 연구에서 평균 체중 감소는 각각  $-1.6\pm 0.3$  kg ( $p < 0.05$ ),  $-2.8\pm 0.5$  kg ( $p < 0.001$ ),  $-1.6\pm 0.2$  kg ( $p < 0.01$ )이었다.<sup>12-14)</sup> 이는 모두 위약군과 비교시 통계학적으로 유의한 결과를 나타냈으며, 특히 metformin과 같이 복용하는 경우 체중 감소 정도가 가장 증대되었다.<sup>14)</sup> Exenatide LAR 제형을 사용하는 경우 더 큰 체중 감소가 보고되었다.<sup>15,16)</sup>

모든 임상 시험에서 exenatide와 관련한 가장 흔한 유해사례는 오심, 구토, 설사와 같은 위장관계질환이었다.<sup>12-14)</sup> 용량의 점진적인 증가는 오심을 감소시키는 것으로 나타났으나, 고용량은 여전히 오심의 빈도를 증가시켰다. 저혈당은 드물게 발생했으며, 심각한 저혈당 사례는 나타나지 않았다. 일주일에 한번 사용하는 exenatide LAR은 위약군에 비하여 주사 부위의 멍이 빈번하게 발생했다.<sup>15)</sup>

FDA는 exenatide 사용과 관련하여 괴사성 또는 출혈성 궤양을 포함한 30건 이상의 급성 궤양을 보고하였다.<sup>18)</sup> 대부분의 궤양 사례들은 담석증이나 알코올 중독과 같은 궤양의 위험 인자를 가지고 있는 경우였다. 일반적으로 제2형 당뇨병 환자들은 궤양의 위험이 일반 집단보다 3배 이상 증가되어 있다. 따라서 이 약물을 복용하는 동안 궤양의 증상을 주의깊게 모니터링해야 하며, 만약 환자가 궤양과 관련된 증상 또는 증후를 나타낸다면, 약물의 사용을 즉시 중단해야 한다. Exenatide는 또한 최근의 안전성 서한에서 신장의 기능이상 및 급성 신장손상의 발생과 관련있는 것으로 보고되었다.<sup>18)</sup> 급성 궤양의 경우와 마찬가지로, 환자들은 신장 기능 이상과 관련한 위험 인자를 가지고 있었다. 따라서 exenatide는 말기 신장질환을 가지고 있는 환자 또는 크레아티닌 청소율이 30 ml/min 미만인 환자에게 사용하지 말도록 라벨이 변경되었다. Exenatide는 크레아티닌 청소율이 30-50 ml/min인 환자에게는 주의해서 사용해야 하며, 초기용량은 5 mcg 하루 두번으로 제한되어야 한다.

### Liraglutide

#### Pharmacology

Liraglutide는 GLP-1 수용체 효능제로서 인간의 GLP-1 호르몬의 아미노산 서열구조와 97% 일치하며, 특히 연결된 지방산 체인은 DPP-4 효소에 의한 분해에 저항성을 가짐으로서 약물의 작용시간을 연장시키는 특징을 가지고 있다.<sup>7-8)</sup> Liraglutide는 피하주사 후 9-12시간 후에 peak을 나타내며, 평균 배설 반감기는 11-15시간이다. 3일 이후에 steady state에 도달하며 치료 혈중농도는 24시간 동안 유지된다. 따라서 liraglutide는 하루 한번 식사에 관계없이 투여할 수 있다. 약물의 배설은 간기능이나 신기능에 의존적이지 않으므로 용량 조절이 필요하지 않다. Exenatide와 마찬가지로 약물상호작용과 관련한 연구들에서 liraglutide는 atorvastatin, lisinopril,

digoxin, griseofulvin 등의 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.<sup>8)</sup>

### Clinical Studies

The Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) program은 무작위배정, 이중맹검법을 사용한 대규모 제3상 임상시험으로 liraglutide 단독요법 또는 다른 경구용 혈당강화제와의 병용요법을 위약군과 비교한 것이다.<sup>19-22)</sup> 이전에 경구용 혈당강화제를 투여받지 않은 746명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 liraglutide 단독요법을 glimepride군과 비교하였다.<sup>19)</sup> 52주 후 당화혈색소의 변화는 liraglutide 1.2 mg 투여군에서  $-0.84 \pm 1.23\%$ , liraglutide 1.8 mg 투여군에서  $-1.14 \pm 1.24\%$ 으로 glimepride군  $-0.51 \pm 1.2\%$ 와 비교시 통계학적으로 유의성있게 감소하였다. 이전에 glimepiride를 복용하고 있는 1041명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 LEAD 1 연구에서도 liraglutide군의 26주 후 당화혈색소의 평균 변화는  $-1.1\%$ 로, 위약군 ( $+0.2\%$ ,  $p < 0.0001$ )이나 rosiglitazone군 ( $-0.4\%$ ,  $p < 0.0001$ )과 비교시 통계학적으로 유의성있게 감소하였다.<sup>20)</sup> Liraglutide군은 당화혈색소 뿐 아니라 공복시 혈당, 식후 혈당의 변화에 있어서도 위약군이나 rosiglitazone군과 비교시 통계학적으로 유의성있게 감소하였다. 이전에 metformin을 복용하고 있는 1091명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 LEAD 2 연구에서도 비슷한 결과를 나타냈다.<sup>21)</sup> Liraglutide군의 26주 후 당화혈색소의 평균 변화는  $-1.0\%$ 로, glimepride군과 비슷한 결과를 나타냈으며, 위약군 ( $+0.1\%$ ,  $p < 0.0001$ )과 비교시 통계학적으로 유의성있게 감소하였다. LEAD-4 연구는, metformin과 rosiglitazone의 병용요법으로 치료하고 있는 제2형 당뇨병 환자 533명을 대상으로, liraglutide 1.2 mg 또는 1.8 mg을 추가하여 삼중약물요법의 유효성과 안전성을 평가하였다. 26주 후 평균 당화혈색소의 감소는  $1.5\%$ 으로 위약군  $-0.5\%$ 에 비하여 유의성있게 감소하였다. 또한 공복시 혈당 (1.2 mg:  $-40$  mg/dl, 1.8 mg:  $-44$  mg/dl)과 식후 혈당 (1.2 mg:  $-47$  mg/dl, 1.8 mg:  $-49$  mg/dl)도 위약군과 비교시 유의성있게 감소하였다 ( $p < 0.001$ ).<sup>22)</sup>

위에서 언급한 LEAD 연구에서 liraglutide군과 위약군을 비교시 현저한 체중 감소가 관찰되었다.<sup>19-22)</sup> 특히 liraglutide와 metformin을 병용투여한 경우 liraglutide의 모든 용량 군에서 위약군 또는 metformin 단독투여군과 비교하여 모두 유의한 체중 감소가 나타났다 (0.6 mg:  $-1.78$  kg, 1.2 mg:  $-2.58$  kg, 1.8 mg:  $-2.79$  kg,  $p < 0.001$ ).<sup>21)</sup> Liraglutide 단독투여한 경우에도 평균 체중 변화는 1.2 mg에서  $-2.05$  kg, 1.8 mg에서  $-2.45$  kg으로 glimepiride군의  $+1.12$  kg과 비교시 통계학적으로 유의한 결과를 나타냈다.<sup>19)</sup>

Liraglutide는 특히 sulfonylurea계 약물과 함께 복용하였을 때 저혈당 사례가 약간 증가된 위험을 나타냈다.<sup>19-22)</sup> Exenatide와 마찬가지로 가장 흔한 유해사례는 오심이었으며 점차적인 용량 증가로 오심의 유해사례를 제한할 수 있다. 고용

량의 liraglutide는 동물실험에서 thyroid C-cell 증양과 관련있었으며, calcitonin의 증가가 관찰되었다.<sup>7)</sup> Liraglutide를 투여받고 있는 환자에게 thyroid C-cell 과잉증식(hyperplasia)이 나타났다. 그러나 AACE 및 FDA에서는 thyroid cancer의 병력이나 가족력이 있는 경우를 제외하고는 liraglutide를 투여받은 환자에게 calcitonin level을 모니터링하거나 thyroid ultrasound를 시행을 권고하고 있지는 않다. 다만 환자에게 갑상선 증양의 증상 및 증후와 관련한 복약지도를 하는 것은 중요하다. Exenatide와 비슷하게 liraglutide에서도 췌장염이 보고되었다.

### Exenatide vs. Liraglutide

LEAD 6 연구는 이전에 metformin 또는 sulfonylurea를 복용하고 있었던 제2형 당뇨병 환자 464명을 대상으로 liraglutide 1.8 mg 하루 한번 투여군과 exenatide 10 mcg 하루 두번 투여군을 비교하였다.<sup>23)</sup> 26주 후 당화혈색소의 변화는 liraglutide군에서  $-1.12\%$ , exenatide군에서  $-0.79\%$ 로 두 군 사이의 통계학적인 유의성을 나타냈다 ( $p < 0.0001$ ). 당화혈색소를 7% 미만으로 유지하는 환자의 비율 또한 liraglutide군에서 54%, exenatide군에서 43%로 유의하였다 ( $p = 0.0015$ ). 두 군에서의 체중 변화는 liraglutide군에서 평균  $-3.24$  kg, exenatide군에서 평균  $-2.87$  kg이었다. 경미한 저혈당은 liraglutide군에서 더 적게 발생했으며 ( $p = 0.01$ ), 오심과 같은 위장관계 유해사례 또한 liraglutide군에서 덜 발생하였다.<sup>22)</sup>

### Place in Therapy

AACE/ACE 가이드라인의 치료 알고리즘에 의하면, 제2형 당뇨병 치료의 혈당조절에 있어 GLP-1 효능제는 단독요법 또는 다른 혈당강화제와의 이중/삼중 병용요법으로 추천되고 있다.<sup>10)</sup> GLP-1 효능제는 DPP-4 억제제보다 선호되는데, 임상 시험에서 더욱 나은 식후 혈당 조절과 몸무게 감소를 나타냈기 때문이다. 반면, ADA/EASD 가이드라인 치료 알고리즘에서는 제2형 당뇨병의 치료에 GLP-1 효능제를 metformin 다음으로 사용할 수 있는 2차 약물요법으로 추천하고 있다.<sup>3)</sup> 이는 GLP-1 효능제의 사용으로 발생할 수 있는 오심과 같은 유해사례 (특히 exenatide에 더욱 지속적으로 발생)와 췌장염의 모니터링이 필요하기 때문이다.

## Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors

DPP-4 억제제는 인크레틴 호르몬인 GIP와 GLP-1의 분해를 방해함으로써 인슐린의 분비를 증가시키고 글루카곤의 분비를 감소시킨다.<sup>7-9)</sup> 첫번째 경구용 DPP-4 억제제인 sitagliptin은 2006년 FDA 승인되었으며 현재 약 50여 개국의 승인을 받고 사용되고 있다. Vildagliptin과 saxagliptin은 각각 미국과 유럽에서 승인을 받은 DPP-4 억제제이며, 2011년 5월에는 linagliptin이 FDA에 승인되었다. Alogliptin

은 현재 임상시험 중이다. Table 2에서는 각 DPP-4 억제제의 용량, 유해사례, 주의사항, 유효성을 비교하여 나타내고 있다.

DPP-4 억제제는 GLP-1 수용체 효능제만큼 포만감이나 위장관 운동성에 영향을 주지 않는다.<sup>7-9)</sup> 따라서 GLP-1 수용체 효능제와 다르게 체중의 변화를 일으키지 않는다는 차이점이 있다. GLP-1 수용체 효능제는 주사로 투여하는 반면, DPP-4 억제제는 경구로 복용할 수 있다는 장점이 있다.

## Sitagliptin

### Pharmacology

Sitagliptin은 경구로 흡수되며, DPP-4 효소의 활동을 약 80% 억제한다.<sup>8,9)</sup> DPP 억제 정도는 50 mg 용량에서 12시간 동안, 100 mg 용량에서 24시간 동안 나타나므로, 추천 용량은 100 mg 하루 한번이다. Steady state는 약 2일 이후에 도달한다. Sitagliptin은 주로 (79%) 신장을 통하여 배설되므로, 신장 기능이 손상된 환자는 용량 조절이 필요하다. 중증도의 신장 기능 이상 환자는 50 mg/day, 심각한 신장 손상 또는 말기 신질환 환자는 25 mg/day로 용량을 감소시켜야 한다. 약 16%의 약물만이 간으로 대사되므로, 경증 또는 중증도의 간부전 환자는 약물동력학적 영향을 받지 않을 것으로 생각된다. 약물상호작용과 관련한 연구들은 다른 당뇨병 치료제, simvastatin, warfarin, digoxin, 경구용 피임약의 PK를 변화시키지 않았으나, lovastatin 과의 cytochrome P450 상호작용이 보고되었으며, cyclosporin과 동시사용은 sitagliptin의 약물동력학에 약간의 변화를 나타냈다.<sup>8-9)</sup>

## Clinical Studies

제2형 당뇨병 환자에게 sitagliptin의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 목적으로 시행된 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군을 사용한 대규모 임상시험에서 sitagliptin은 임상적으로 유의성있는 당화혈색소의 감소와 내약성에 좋은 결과를 나타냈다.<sup>24-27)</sup> 특히, 이전에 경구용 혈당강하제를 투여받은 적이 없는 1091명의 제2형 당뇨병 환자군에게 sitagliptin과 metformin을 24주 동안 병용투여한 경우 가장 큰 당화혈색소의 감소를 나타냈다.<sup>25)</sup> Sitagliptin 100 mg/metformin 2000 mg 병용투여군은 치료직전으로부터 당화혈색소를 -2.07%까지 감소했으며 sitagliptin 100 mg/metformin 1000 mg 병용투여군도 -1.57% 감소시켰다. 이는 치료직전과 비교시 통계학적으로 유의하였을 뿐 아니라 ( $P < 0.001$ ), 각각의 단일요법과 비교시 (metformin 2000 mg군: -1.30%, metformin 1000 mg군: -0.99%, sitagliptin 100 mg군: -0.83%) 유의한 결과를 나타냈다. 동일한 환자군 521명에게 sitagliptin 단일요법을 평가한 임상시험에서 18주 후 당화혈색소의 변화는 위약군과 비교시 통계학적으로 유의했으며 (sitagliptin 100 mg: -0.6%, sitagliptin 200 mg: -0.48%), 741명의 환자군을 대상으로 한 연구 또한 24주 후 당화혈색소의 변화는 위약군과 비교시 통계학적으로 유의했다 (sitagliptin 100 mg: -0.79%, sitagliptin 200 mg: -0.94%).<sup>24, 26)</sup> 두 연구 모두 sitagliptin군은 공복시 혈당을 유의성있게 감소시켰을 뿐 아니라, HOMA beta-cell function과 proinsulin-to-insulin ratio를 개선시키는 결과를 나타냈다.<sup>24,26)</sup> 단일요법의 경우 당화혈색소의 변화는 metformin과의 병용요법보다 크지 않았다. 치료직전의 당화혈색소가 높을수록,

**Table 2. Comparison of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors**

	Sitagliptin	Saxagliptin	Vildagliptin
Dose	100 mg once daily	2.5 mg or 5 mg once daily	With metformin or TZD: 50 mg BID With SU: 50 mg once daily
Dose adjustment	CrCl 30-50 mL/min: 50 mg once daily CrCl < 30 mL/min: 25 mg once daily	CrCl 50 mL/min: 2.5 mg daily CYP3A4/5 inhibitors (e.g., ketoconazole): 2.5 mg daily	Moderate/severe renal impairment or patients with ESRD: not recommended Hepatic impairment: not recommended
Drug interactions	Digoxin: a slight increase in AUC & Cmax of digoxin SU: increased hypoglycemia risk	Ketoconazole: significantly increases saxagliptin concentrations SU: increased hypoglycemia risk	SU or metformin: increased hypoglycemia risk
Adverse drug events	Upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, headache. Postmarketing reports: acute pancreatitis, acute renal failure, serious allergic & hypersensitivity reactions	Upper respiratory tract infection, urinary tract infection, and headache Peripheral edema Hypersensitivity-related events	Headache, dizziness Postmarketing reports: pancreatitis, urticaria, hepatic dysfunction
Changes of from baseline HgA1c (Monotherapy)	-0.5 to -0.6 %	-0.4 to -0.9 %	-0.5 to -1.1 %

TZD = thiazolidinedione; SU = sulphonylurea; BID = twice daily; CrCl = creatinine clearance; ESRD = end-stage renal disease; CYP = cytochrome; AUC= area under the curve; Cmax = mean peak drug concentration; Hg A1C = Hemoglobin A1C

치료시 당화혈색소의 감소도 높은 폭으로 나타났다. 이전에 pioglitazone을 투여받고 있는 제2형 당뇨병 환자 175명을 대상으로 sitagliptin을 병용투여한 임상연구에서도 같은 결과를 나타냈으며, 치료직전으로부터 24주 후 당화혈색소의 변화는 감소는 -0.7% (95% 신뢰구간: -0.85 to -0.54;  $P < 0.001$ ), 공복 혈당의 변화는 -17.7 mg/dL (95% 신뢰구간: -24.3 to -11.0;  $p < 0.001$ )이었다.<sup>27)</sup>

Sitagliptin군에서 체중 변화는 치료직전과 비교시 별 차이가 없었다. 단일요법군 또는 metformin과 병용요법군에서 치료 직전과 비교시 체중 감소는 0.1~0.6 kg이었다.<sup>24-26)</sup> Sitagliptin과 pioglitazone 병용요법은 치료직전보다 약 1.8 kg의 체중 증가가 발생한다는 연구 결과도 있었으나, 이는 위약군과 비교시 통계학적으로 유의하지 않았다.<sup>27)</sup> 저혈당의 빈도는 sitagliptin군과 위약군에서 비슷하게 발생하였다. 위장관질환의 유해사례는 sitagliptin군에서 약간 높게 발생하거나 비슷하였다.<sup>24-27)</sup> 유해사례와 관련한 임상시험에서는 비강인두염 (5.2%, 위약군 3.3%), 상부호흡기 감염, 두통을 가장 흔한 유해사례로 나타났다.

Sitagliptin 사용과 관련한 채장염은 많은 사례 보고 및 시판 후 조사를 통하여 보고되었다.<sup>18)</sup> 이에 FDA 안전성 서한에서는 sitagliptin을 초기 사용 시 또는 용량을 증가시킬 때 오심, 구토, 식욕부진, 복통과 같은 채장염의 증상 및 증후를 모니터링하도록 라벨을 변경하였다. 시판 후 조사에서는 sitagliptin을 투여받는 환자에게 아나필락시스 반응, 혈관 부종, Stevens-Johnson syndrome을 포함한 박탈성 피부질환과 같은 중대한 알러지 반응이 일어날 수 있음을 보고하였다.

## Saxagliptin

### Pharmacology

Saxagliptin은 빠르게 흡수되며 이 약물과 활동성 대사체의 최고 혈중농도는 각각 0.6-1시간, 1.5-2.1시간 후에 도달한다.<sup>7,9)</sup> 하루 한번 복용시 sitagliptin과 동등한 효과를 가지며, 신장 기능 이상을 가진 환자에서 용량 조절이 필요하다. Saxagliptin은 CYP3A4 효소계에 의하여 간에서 대사되며, 활성형 대사체와 모약 모두 신장으로 배설된다. 따라서 신장기능의 손상을 가진 환자는 하루 용량을 2.5 mg으로 제한해야 한다. 간기능의 손상을 가진 환자들에게도 약물의 축적이 발생할 수 있으나, 용량 조절은 필요할 것으로 보이지 않는다. 간으로 대사되기는 하지만 대표적인 효소 유도체인 rifampin이나 효소 저해제와 동시복용시 용량 조절이 필요하지는 않다. 반면, Ketoconazole 같은 강력한 효소 저해제와 동시 복용시 saxagliptin의 하루 용량은 2.5 mg으로 제한되어야 한다.<sup>9)</sup>

### Clinical Studies

두개의 대규모 임상연구에서 saxagliptin의 유효성 및 안전성이 평가되었다.<sup>28,29)</sup> 무작위배정, 이중맹검을 사용한 위약대조군 시험은 이전에 metformin으로 혈당조절이 되지 않는 제2

형 당뇨병 환자 743명을 대상으로 시행되었다.<sup>28)</sup> Metformin과 saxagliptin 2.5 mg, 5 mg, 10 mg의 병용요법은 24주 후 당화혈색소를 각각 -0.59, -0.69, -0.58% 감소시켰으며, 공복시 혈당도 각각 -14.31, -22.03, -20.5 mg/dl 감소시켰다. 당화혈색소와 공복시 혈당의 감소는 모두 위약군과 비교시 통계학적으로 유의하였다 ( $p < 0.0001$ ). 이전에 혈당강하제를 투여받은 적이 없는 338명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조군, 다기관연구에서 saxagliptin 단독요법의 유효성을 평가하였다.<sup>29)</sup> Saxagliptin 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg으로 12주동안 투여한 결과, 당화혈색소의 감소는 각각 0.7-0.9% (위약군 0.3%)이었으며 공복시 혈당의 감소 (14-25 mg/dl), 식후 혈당의 감소 (24-41 mg/dl) 모두 위약군과 비교시 유의하였다.

위약군과 비교시 saxagliptin은 저혈당의 빈도를 증가시키지 않았다.<sup>28,29)</sup> Saxagliptin 단독요법은 치료직전으로부터 1.3-1.5 kg의 체중 감소를 나타냈으나, 이는 용량 의존적은 아니었으며 위약군과 비교하여 (-1.0 kg) 유의하게 다르지 않았다.<sup>29)</sup> Metformin과 병용 요법시 체중 감소는 0.5-1.5 kg이었으며 역시 위약군과 비교시 (-1.0 kg) 유의하게 다르지 않았다.<sup>27)</sup>

## Vildagliptin

### Pharmacology

Vildagliptin은 빠르게 흡수되며, 최고 혈중농도는 경구투여 후 1-2시간 이내에 도달한다.<sup>7,9)</sup> 경구의 생체이용률은 약 85%이며 분포용적은 70.5 L이다. 약물은 주로 소변(85%)으로 배설된다. 평균 소실반감기는 100 mg 투여시 1.68시간, 200 mg 투여시 2.54시간이다. 간으로의 배설은 이 약물의 제거에 크게 영향을 주지 않으므로 CYP P450 효소계를 저해하거나 유도하지 않는다. Vildagliptin은 하루 한번 또는 두번 투여하며 간효소 농도의 증가 위험을 최소화하기 위하여 용량은 50 mg 하루 두번 이하가 추천된다. 임상 시험에서 vildagliptin은 유효성은 saxagliptin과 비슷하였다. 그러나 FDA는 신장기능 이상이 있는 환자에서 이 약물의 사용여부, 간기능 이상의 유해사례 및 피부질환 유해사례와 관련한 안전성 정보를 요구하며 승인을 유보하고 있다.

### Clinical Studies

제2형 당뇨병 환자에서 Vildagliptin의 단독요법 또는 다른 혈당강하제와의 병용요법과의 연구들이 시행되어 그 유효성을 입증하였다.<sup>30-32)</sup> 이전에 혈당강하제를 투여받고 있지 않은 354명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 이중맹검, 다기관연구, 위약대조군 연구에서 vildagliptin 단독요법과 위약군을 비교하였다.<sup>31)</sup> 24주 후 당화혈색소의 변화는 vildagliptin 50 mg 하루 한번 투여군에서  $-0.5 \pm 0.2\%$  ( $p = 0.011$ ), 50 mg 하루 두번 투여군에서  $-0.7 \pm 0.2\%$  ( $p < 0.001$ ), 100 mg 하루 한번 투여군에서  $-0.9 \pm 0.2\%$ 로 위약군과 비교시 모두 통계학

적으로 유의하였다( $p < 0.001$ ). 이전에 metformin을 복용하여도 조절되지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 vildagliptin과 metformin의 병용요법을 평가한 무작위배정, 이중맹검, 다기관 연구에서도 vildagliptin 100 mg 하루 한번 투여군의 당화혈색소 감소율은  $-0.66 \pm 0.11\%$ 로 위약군  $0.17 \pm 0.11\%$ 보다 유의성있게 큰 차이를 보였다 ( $p < 0.001$ ).<sup>30</sup> 제2형 당뇨병 환자 607명을 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중맹검 시험에서는 vildagliptin/pioglitazone 100/30 mg 병용요법, vildagliptin/pioglitazone 50/15 mg 병용요법을 pioglitazone 30 mg 단독요법, vildagliptin 단독요법과 비교하였다.<sup>32</sup> 24주 후 치료직전으로부터 당화혈색소 변화는 각각  $-1.9 \pm 0.1\%$ ,  $-1.7 \pm 0.1\%$ ,  $-1.4 \pm 0.1\%$ ,  $-1.1 \pm 0.1\%$ 이었으며, 병용요법의 두용량군 모두 pioglitazone 단독요법군보다 통계학적으로 유의하였다 (각각  $p < 0.001$ ,  $p = 0.039$ ). 공복혈당의 변화 또한 단독요법 두용량군 모두 pioglitazone 단독요법군보다 통계학적으로 유의한 감소를 보였다 (각각  $p < 0.001$ ,  $p = 0.022$ ).

Vildagliptin 단독요법 또는 병용요법은 모두 치료직전과 비교시 체중 변화는 없었으며 저혈당도 유의하게 보고되지 않았다.<sup>30-32</sup> Vildagliptin의 내약성은 좋았으며 대부분의 유해사례는 경증이었다. 보고된 가장 흔한 유해사례는 비인두염, 두통, 어지러움이었으며, 유해사례의 발생 빈도는 위약군과 비슷했다.<sup>30-32</sup> Vildagliptin 사용과 관련하여 간염을 포함한 간기능 이상의 드문 사례가 보고되었다.<sup>9</sup> 따라서 치료직전 및 정기적으로 간기능검사의 모니터링이 필요하다. 특히 하루 100 mg 이상의 요법이 필요한 경우에는 50 mg 하루 두 번 용법으로 복용하기를 권고하고 있다.

## Alogliptin

### Pharmacology

Alogliptin은 현재 임상시험 중이다. 제2형 당뇨병 환자에게 alogliptin은 빠르게 흡수되어 약 1시간 이내에 최고 혈중농도에 도달한다.<sup>7,9</sup> 평균 반감기는 12.5-21.1시간이며, 24시간동안 치료 혈중농도가 유지된다. 이 약은 소변으로 배설된다.

### Clinical Studies

Alogliptin은 이전에 혈당강화제를 투여받은 적이 없는 제2형 당뇨병 환자에게 단일요법 또는 pioglitazone과의 병용요법으로 연구되었다. 또한 이전에 metformin, glyburide, pioglitazone, insulin을 투여받는 환자에게 추가 요법으로도 연구되었다.<sup>33-36</sup> 이전에 경구용 혈당강화제를 투여받은 적이 없는 329명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 이중맹검, 무작위배정, 위약-대조군, 다기관 연구에서 alogliptin 단일요법으로 유효성을 평가하였다.<sup>33</sup> Alogliptin 12.5 mg(133명), alogliptin 25 mg(131명), 위약군(65명)의 26주 후 평균 당화혈색소의 변화는 각각  $-0.56\%$ ,  $-0.59\%$ 이었으며 두용량군 모두 위약군 ( $-0.02\%$ )과 비교시 통계학적으로 유의하였다 ( $p < 0.001$ ). 이전에 metformin 단독요법을 사용하여도 혈당이 조절되지 않는

527명의 제2형 당뇨병 환자에게 metformin ( $\geq 1500$  mg)과 alogliptin 12.5 mg 또는 25 mg을 추가로 투여하는 병용요법 또한 평균 당화혈색소를  $-0.6 \pm 0.1\%$  감소시켰으며 공복시 혈당 또한  $-17.0 \pm 2.5$  mg/dl 감소시켰고 이는 위약군과 비교시 통계학적으로 유의하였다 ( $p < 0.001$ ).<sup>34</sup> Glyburide나 pioglitazone 단독요법에 alogliptin을 추가하는 병용요법도 위약군과 비교시 평균 당화혈색소를 유의하게 감소시키는 결과를 나타냈다.<sup>35,36</sup>

저혈당의 빈도는 두군 사이에 차이가 없었다. 가장 흔한 유해사례는 두통, 어지러움, 변비였다.<sup>33-36</sup> 한 연구에서는 피부 반응의 유해사례가 alogliptin군(12.8-15.2%)에서 위약군(6.3%)과 비교시 더욱 빈번하게 발생했다.

### Place in Therapy

ADA/EASD 가이드라인의 치료 알고리즘에서, 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절에 있어 DPP-4 억제제의 사용을 3차 약물치료요법으로 권고하고 있다.<sup>3</sup> 이는 DPP-4 억제제와 관련한 임상시험 자료 및 비용효과 분석자료가 부족하기 때문이다. 반면, AACE/ACE 가이드라인의 치료 알고리즘에서는 DPP-4 억제제를 단독요법 또는 다른 혈당강화제의 이중, 삼중 병용요법으로 사용하도록 권고하고 있다.<sup>10</sup>

## 결론

제2형 당뇨병의 치료에 있어 GLP-1 수용체 효능제와 DPP-4 억제제는 인크레틴 기반한 새로운 계열의 혈당강화제 약물들이다. 이러한 약물들은 기존의 경구용 혈당강화제와 비교하여 당화혈색소를 낮추는데 있어 임상적으로 유의한 결과를 나타냈다. 또한 저혈당의 위험을 감소시켰고 체중 증가를 일으키지 않으며 우수한 내약성과 사용상의 편리함 등의 장점이 있다. 당화혈색소의 감소는 GLP-1 수용체 효능제가 DPP-4 억제제보다 큰 것으로 나타났다. GLP-1 수용체는 체중 감소의 효과가 있는 반면, DPP-4 억제제는 체중의 영향이 미미한 것으로 나타났다. 인크레틴 기반 약물요법은 기존의 혈당강화제와 비교시 장기간의 안전성 자료가 부족하다는 단점이 있다. 앞으로 이러한 약물들의 장기간 유효성과 안전성을 입증할 수 있는 더 많은 연구들이 필요할 것이다.

## 참고문헌

1. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
2. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications

- in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, *et al.*, Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
  4. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-95.
  5. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, *et al.*, Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
  6. Marchetti P, Lupi R, Del Guerra S, *et al.*, Goals of treatment for type 2 diabetes: beta-cell preservation for glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 2:S178-83.
  7. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med* 2011;124:S3-18.
  8. Drab SR. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: current status and future prospects. *Pharmacotherapy* 2010;30:609-24.
  9. Neumiller JJ, Wood L, Campbell RK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2010;30:463-84.
  10. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, *et al.*, Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540-59.
  11. Zarowitz BJ, Conner C. The intersection of safety and adherence: new incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2009;29:55S-67S.
  12. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-35.
  13. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-100.
  14. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, *et al.*, Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-91.
  15. Nauck MA, Duran S, Kim D, *et al.*, A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin : a non-inferity study. *Diabetologia* 2007;50:259-67.
  16. Kim D, MacConell L, Zhuang D, *et al.*, Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1487-93.
  17. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, *et al.*, Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008;372:1240-50.
  18. FDA MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program Website. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>
  19. Garber A, Henry R, Ratner R, *et al.*, Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomized, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473-81.
  20. Marre M, Shaw J, Brandle M, *et al.*, Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009;26:268-78.
  21. Nauck M, Frid A, Hermansen K, *et al.*, Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009;32:84-90.
  22. Zinman B, Gerich J, Buse JB, *et al.*, Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009;32:1224-30.
  23. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, *et al.*, Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes; a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374:39-47.
  24. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-7.
  25. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and



- metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-87.
26. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49:2564-71.
  27. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006;28:1556-68.
  28. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, *et al.*, The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 2009;32:1649-55.
  29. Rosenstock J, Sankoh S, List JF. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:376-86.
  30. Goodman M, Thurston H, Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Horm Metab Res* 2009;41:368-73.
  31. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:132-8.
  32. Rosenstock J, Kim SW, Baron MA, *et al.*, Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:175-85.
  33. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2008;31:2315-7.
  34. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2009;63:46-55.
  35. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR, Wilson C, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:167-76.
  36. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2361-71.