

제2형 당뇨병 환자의 약제치료 개정안 2017: 경구혈당강하제 단일요법

이상열

경희대학교 의과대학 내분비대사내과

Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients 2017: A Position Statement of the Korean Diabetes Association

Sang Youl Rhee

On Behalf of the Committee of Clinical Practice Guideline of the Korean Diabetes Association,
Department of Endocrinology and Metabolism, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

When starting initial medication in people with type 2 diabetes mellitus (T2DM), the appropriate drug should be selected considering characteristics of the patient, efficacy, side effects, and cost. It is generally recommended to use metformin as the first-line treatment oral hypoglycemic agent in T2DM patients. Metformin is recommended as the first treatment because of its excellent glucose lowering effect, relatively mild side effects, long-term safety, low risk of hypoglycemia, and small weight gain. If it is difficult to use metformin as a first-line treatment, appropriate drugs can be selected based on the clinical situation.

Keywords: Diabetes mellitus, type 2, Hypoglycemic agents, Metformin, Practice guideline

Corresponding author: Sang Youl Rhee

Department of Endocrinology and Metabolism, Kyung Hee University School of Medicine, 23 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea,
E-mail: rheesy@khu.ac.kr

Received: Dec. 28, 2017; Accepted: Jan. 24, 2018

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018 Korean Diabetes Association

권고안1,2

지침 해설

I. 초기치료 원칙

1. 당뇨병 진단 초기부터 적극적인 생활습관 개선 및 적절한 약물치료가 필요하다. [A]
2. 환자의 임상적 특징, 약제의 효능, 부작용, 비용을 고려하여 적절한 당뇨병 치료약제를 선택한다. [E]

II. 약제치료의 원칙

1. 경구약제 단독요법시 첫 치료제로 메트포르민을 사용한다. [A]
2. 첫 치료제로 메트포르민 사용이 어려운 경우 임상적 상황을 고려하여 적절한 약제를 선택한다. [E]
3. 단독요법으로 혈당 조절 목표 도달에 실패할 경우 작용기전이 서로 다른 약제의 병합요법을 시행한다. [A]

배경

혈당을 철저히 조절하면 당뇨병 관련 합병증을 유의하게 예방할 수 있음이 여러 연구에서 확인되었다[3,4]. 이러한 연구 결과는 당뇨병 환자의 임상 경과 향상을 위해 적극적인 혈당 조절이 필요함을 설명하는 이론적 근거가 된다. 하지만 최근 지나치게 엄격한 혈당 조절이 환자의 부정적 임상 경과를 초래할 수 있다는 연구 결과가 보고되었다[5-7]. 따라서 당뇨병 환자의 다양한 임상적 상황을 고려한 개별화된 혈당 조절 목표가 필요하다[8,9].

생활습관 개선은 성공적인 당뇨병 관리를 위해 가장 먼저 시행되는 치료 수단이다. 당뇨병 임상 경과에 대한 생활습관 개선의 효과는 여러 연구에서 입증되었다[10,11]. 그러나 베타세포 기능이 점차 저하되는 제2형 당뇨병의 병태생리적 특성상, 생활습관 개선만으로 적절한 혈당 조절을 유지하기는 쉽지 않다[12]. 따라서 많은 환자에서 적절한 혈당 조절을 위해 치료 초기부터 적절한 약물을 투여할 필요가 있다.

1. 경구혈당강하제 단일요법

생활습관 개선으로 충분한 치료 효과를 얻지 못한 당뇨병 환자에게 경구혈당강하제 단일요법을 우선 고려한다. 단일요법 시행 시, 약제에 따라 약 0.5~1.5%의 당화혈색소 감소 효과가 확인된다[13]. 그 종류에 따라 다소 차이가 있으나, 일반적으로 약제 사용의 최대 효과는 약 4~6개월 후 관찰된다[14]. 대체로 환자들의 당화혈색소가 높을수록 약제 사용에 따른 당화혈색소 감소 폭이 커진다[13]. 혈당이 일반적 권고 수준(당화혈색소 7.3% 이하)에 가까워지면 당화혈색소의 추가 개선을 위해 식후 혈당 조절이 중요하다[15]. 일부 연구 결과 식후 혈당이 공복혈당과 독립적인 심혈관질환 및 사망의 위험인자임이 확인되었다[16,17]. 하지만 식후 혈당 개선이 추가적인 심혈관질환 위험 개선 효과가 있는가에 대한 근거는 명확하지 않다.

최근 새로운 작용기전을 가진 약제가 소개되고, 이와 관련된 여러 임상시험 결과가 소개되면서 당뇨병 환자의 초기 치료제에 대한 다양한 의견이 제기되고 있다. 어떤 경구혈당강하제를 우선 선택해야 하는지, 이후 어떤 약제를 추가해야 하는지에 대해 아직 완전한 결론에 이르지 못했다. 또한 여러 임상적 상황에 각각 어떤 약제의 선택이 합리적인지에 대해서도 아직 충분한 합의에 도달하지 못했다. 하지만 임상적으로 ‘어떤 약제로 혈당을 조절해야 하는지’보다 ‘어떤 목표까지 혈당을 조절해야 하는지’가 더욱 중요한 의미를 가진다[18]. 혈당과 당화혈색소가 목표에 도달하지 않더라도 그 개선 정도에 따라 환자의 예후를 유의하게 개선시킬 수 있다[3].

2. 메트포르민

국내외 주요 당뇨병 진료지침에서 당뇨병 환자의 초기 치료를 위한 경구혈당강하제로 메트포르민을 권고한다[9,18-21]. 메트포르민은 우수한 혈당 감소 효과, 비교적 적은 부

작용, 장기간 확인된 안전성, 낮은 저혈당 위험, 적은 체중 증가 등의 이유로 제2형 당뇨병 환자의 첫 선택 약제로 권고된다. 이러한 권고는 과체중인 제2형 당뇨병 환자에서 메트포르민 단독요법이 설펜요소제나 인슐린 단독요법과 비교하여 혈당강하효과는 유사하면서 체중 증가와 저혈당 발생이 적었다는 코호트 연구에 근거한다[22]. 잠재적 심혈관질환 예방 효과도 메트포르민을 1차 치료제로 선택하는 이유에 포함된다[22,23]. 하지만 메트포르민의 심혈관질환 예방 효과에 대해서는 아직 확고한 결론에 이르지 못했다.

이후 발표된 여러 관찰연구와 메타분석에서도 설펜요소제나 티아졸리디온, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 억제제와 비교하여 당화혈색소 감소, 부작용, 체중 증가, 저혈당 발생, 경제성, 심혈관질환 발생 등 다양한 측면에서 메트포르민이 초기 경구약제로 우선 선택될 수 있는 근거가 확인되었다[24-27]. 국내 다기관 임상연구 결과에서도 메트포르민 단독요법의 당화혈색소 개선 효과는 설펜요소제 또는 티아졸리디온 단독요법의 효과와 유사하였다[28]. 이상의 근거에 따라 본 진료지침에서도 제2형 당뇨병 환자의 초기 치료를 위한 경구혈당강하제로 메트포르민을 우선 권고하였다.

중증간장애나 신장애(estimated glomerular filtration rate 기준 60 mL/min/1.73 m² 미만 시 주의, 30 mL/min/1.73 m² 미만 시 금기), 중증감염, 탈수, 심폐부전 등의 임상적 상황은 메트포르민 사용의 금기에 해당되어 사용에 주의가 필요하다[18,20]. 최근, 메트포르민 사용이 비타민 B12 결핍 및 빈혈과 관련되어 있다는 연구가 소개되었다[29]. 따라서 말초신경장애 또는 빈혈이 동반된 메트포르민 사용자에게 비타민 B12 측정을 고려할 수 있다.

3. 메트포르민 외 다른 경구혈당강하제

메트포르민 사용이 금기이거나, 사용에 어려움을 경험하는 환자에게 메트포르민 대신 다른 혈당강하제 단독 사용을 고려한다. 최근 새로운 작용기전을 가진 약제가 출시되어 임상에서 다양한 경구혈당강하제 사용이 가능하다(Table

1) [1]. 이들 약제는 작용기전이 서로 다를 뿐만 아니라 부작용, 금기, 가격 등의 측면에서 다양한 차이를 가진다.

DPP-4 억제제는 단독 사용시 저혈당 발생이 드물고, 부작용 발생 위험이 낮아, 노인, 만성콩팥병 환자 등 메트포르민 단독 사용이 어려운 환자의 대체제로 최근 널리 활용되고 있다. 최근 다른 인종에 비해 아시아인의 DPP-4 억제제 효과가 우수하다는 일부 근거가 제시되었다[30]. 일부 DPP-4 계열 약제에서 심부전 위험을 증가시킨다는 결과가 확인되었으나, 체계적 문헌 고찰 결과 그 위험이 현저하지 않고, 각 약제별 차이가 존재하는 것으로 보인다[31,32].

Sodium-glucose cotransporter 2 억제제는 대규모 임상 연구에서 당뇨병 환자의 심혈관질환 위험과 사망률을 유의하게 감소시키는 결과를 보여 최근 그 사용 빈도가 증가하고 있다[33-35]. 하지만 아직 장기 임상 경과에 대한 연구 결과가 존재하지 않고, 비노생식계 감염, 탈수, 저혈압 등의 부작용 발생 가능성이 있어 노인, 만성콩팥병 환자 등 일부 대상자에서 사용상 주의가 필요하다.

설펜요소제, 메글리티나이드, 티아졸리디온, α -glucosidase 억제제 등 기존에 널리 활용되고 있는 여러 계열의 약제 역시 단독 요법의 효과와 안전성에 대한 다양한 근거를 확보하여 메트포르민의 효과적인 대체제로 사용 가능하다[27,36-38].

결론

당뇨병 치료는 개인의 필요성 및 선호도에 따라 개별화되어야 하며, 약제는 각 약제의 특이적 장단점을 고려하여 선택되어야 한다[9]. 합리적인 약제 선택을 위해 나이, 당화혈색소, 공복 및 식후 혈당, 비만 또는 대사증후군 동반 여부, 인슐린 분비능, 저혈당 발생 위험, 간, 심장 또는 신장기능 이상 여부, 환자의 선호도 등 다양한 임상적 상황을 함께 고려해야 한다. 특히 환자의 임상 경과에 유의한 영향을 미칠 수 있는 위험인자인 체중 증가에 관심을 가져야 한다. 여러 약제가 체중 증가를 유발할 수 있어, 식사와 운동을 포함한 생활습관 개선이 계속 강조되어야 한다.

Table 1. Oral antihyperglycemic agents for patients with type 2 diabetes mellitus used in Korea

	Mechanism and common use	Weight gain	Hypoglycemia ^a	HbA1c reduction (%) ^a	Side effects	Caution
Biguanide (metformin)	↓ Hepatic glucose production Start with lower dose and titrate upward slowly	Neutral or decrease	No	1.0~2.0	GI side effects (anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, cramping), vitamin B12 deficiency, lactic acidosis (rare)	Contraindication in severe hepatic or renal insufficiency (eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²), severe infection, dehydration, heart failure. Major operation or iodine-contrast use within 48 hours
Sulfonylurea (gliclazide, glipizide, glimepiride, glibenclamide)	↑ Insulin secretion from β-cells Before meal	Yes	Yes	1.0~2.0		Severe hepatic or renal insufficiency, secondary failure
Meglitinide (repaglinide, nateglinide, mitiglinide)	↑ Insulin secretion from β-cells, ↓ postprandial hyperglycemia Before each meal	Yes	Yes	0.5~1.5		Severe hepatic or renal insufficiency
DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, gemigliptin, alogliptin, teneligliptin, anagliptin)	↑ Postprandial incretin (GLP-1, GIP), ↑ glucose-dependent insulin secretion, ↓ postprandial glucagon secretion, ↓ postprandial hyperglycemia, use regardless of mealtime	No	No	0.5~1.0	Angioedema, urticaria Acute pancreatitis Risk for heart failure (saxagliptin, alogliptin)	Dose titration in severe hepatic or renal insufficiency
Thiazolidinedione (pioglitazone, lobeglitazone)	↑ Insulin sensitivity (muscle, adipose tissue), ↓ hepatic glucose production, once daily regardless of mealtime	Yes	No	0.5~1.4	Edema, anemia, bone fracture, heart failure	Heart failure, severe hepatic or renal insufficiency
SGLT-2 inhibitor (dapagliflozin, ipragliflozin, empagliflozin)	↓ Renal glucose reabsorption, ↑ glucosuria Once daily regardless of mealtime	No	No	0.5~1.0	Genitourinary tract infections, polyuria, dehydration, DKA	Old age, heart failure, hypotension, diuretics use, not for severe CKD (eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²)
α-glucosidase Inhibitor (acarbose, voglibose)	↓ Upper intestinal glucose absorption, ↓ postprandial hyperglycemia Before each meal	No	No	0.5~1.0	GI side effects (flatulence, diarrhea, bloating)	Severe hepatic or renal insufficiency, chronic inflammatory bowel disease with malabsorption, severe infection

Adapted from the article of Ko et al. Diabetes Metab J 2017;41:337-48 [1].

HbA1c, glycosylated hemoglobin; GI, gastrointestinal; eGFR, estimated glomerular filtration rate; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide 1; GIP, gastric inhibitory polypeptide; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; CKD, chronic kidney disease; DKA, diabetic ketoacidosis.

^aMonotherapy.

감사의 글

이 원고는 대한당뇨병학회에서 발간하는 *Diabetes & Metabolism Journal* 학회지에 수록된 “Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (Diabetes Metab J 2017;41:349-56)”의 내용을 바탕으로 재구성한 것입니다.

REFERENCES

1. Ko SH, Hur KY, Rhee SY, Kim NH, Moon MK, Park SO, Lee BW, Kim HJ, Choi KM, Kim JH; Committee of Clinical Practice Guideline of Korean Diabetes Association. Antihyperglycemic agent therapy for adult patients with type 2 diabetes mellitus 2017: a position statement of the Korean Diabetes Association. *Diabetes Metab J* 2017;41:337-48.
2. Rhee SY, Kim HJ, Ko SH, Hur KY, Kim NH, Moon MK, Park SO, Lee BW, Choi KM, Kim JH; Committee of Clinical Practice Guideline of Korean Diabetes Association. Monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2017;41:349-56.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
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;359:1577-89.
5. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
6. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
8. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554-9.
9. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
10. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M,

- Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
11. Pillay J, Armstrong MJ, Butalia S, Donovan LE, Sigal RJ, Vandermeer B, Chordiya P, Dhakal S, Hartling L, Nuspl M, Featherstone R, Dryden DM. Behavioral programs for type 2 diabetes Mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:848-60.
 12. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999;281:2005-12.
 13. Bloomgarden ZT, Dodis R, Viscoli CM, Holmboe ES, Inzucchi SE. Lower baseline glycemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy: a meta-regression analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2137-9.
 14. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:1859-64.
 15. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003;26:881-5.
 16. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia* 2001;44:2107-14.
 17. Borch-Johnsen K, Neil A, Balkau B, Larsen S, Borch-Johnsen K, Nissinen A, Pekkanen J, Tuomilehto J, Keinanen-Kiukaanniemi S, Hiltunen L, Kivela SL, Tuomilehto J, Jousilahti P, Lindstrom J, Pyorala M, Pyorala K, Balkau B, Eschwege E, Gallus G, Garancini MP, Schranz A, Heine RJ, Dekker JM, Feskens E, Lithell H, Zethelius B, Peltonen M, Unwin N, Ahmad N, Alberti KGMM, Alberti MM, Borch-Johnsen K, Eriksson J, Qiao Q, Tuomilehto J, Qiao Q, Balkau B, Tuomilehto J, Qiao Q, Borch-Johnsen K, Balkau B; DECODE Study Group; European Diabet Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-21.
 18. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, Retnakaran R, Sherifali D, Woo V, Yale JF. Pharmacologic management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2013;37 Suppl 1:S61-8.
 19. The Korea National Diabetes Program (KNDP) Investigators. Clinical practice guideline for the prevention and management of diabetes in Korea. Seoul: Medbook; 2014.
 20. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S64-74.
 21. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:1-52.
 22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
 23. Goldberg RB, Aroda VR, Bluemke DA, Barrett-Connor E, Budoff M, Crandall JP, Dabelea D, Horton ES, Mather KJ, Orchard TJ, Schade D, Watson K, Temprosa M; Diabetes Prevention Program Research Group. Effect of long-term metformin and lifestyle in the diabetes prevention program and its outcome study on coronary artery

- calcium. *Circulation* 2017;136:52-64.
24. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602-13.
25. Chan JC, Deerochanawong C, Shera AS, Yoon KH, Adam JM, Ta VB, Chan SP, Fernando RE, Horn LC, Nguyen TK, Litonjua AD, Soegondo S, Zimmet P. Role of metformin in the initiation of pharmacotherapy for type 2 diabetes: an Asian-Pacific perspective. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75:255-66.
26. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740-51.
27. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:313-24.
28. Yoon KH, Shin JA, Kwon HS, Lee SH, Min KW, Ahn YB, Yoo SJ, Ahn KJ, Park SW, Lee KW, Sung YA, Park TS, Kim MS, Kim YK, Nam MS, Kim HS, Park IeB, Park JS, Woo JT, Son HY. Comparison of the efficacy of glimepiride, metformin, and rosiglitazone monotherapy in Korean drug-naïve type 2 diabetic patients: the practical evidence of antidiabetic monotherapy study. *Diabetes Metab J* 2011;35:26-33.
29. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, Bray GA, Schade DS, Temprosa MG, White NH, Crandall JP; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1754-61.
30. 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.
31. Abbas AS, Dehbi HM, Ray KK. Cardiovascular and non-cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibition: a meta-analysis of randomized controlled cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:295-9.
32. Kongwatcharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S, Phrommintikul A, Chaiyakunapruk N. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2016;211:88-95.
33. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
34. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2017;54:19-36.
35. Kaku K, Lee J, Mattheus M, Kaspers S, George J, Woerle HJ; EMPA-REG OUTCOME® Investigators. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established

- cardiovascular disease-results From EMPA-REG OUTCOME®. *Circ J* 2017;81:227-34.
36. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, Bauermann Leitão C, Gross JL. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med* 2016;13:e1001992.
37. Kim SY, Kim HJ, Han KA, Baek SH, Son HS, Cha BS, Min KW. Efficacy and safety of mitiglinide in Korean type 2 diabetic patients: prospective randomised multicenter comparative phase III study. *J Korean Diabetes Assoc* 2007;31:163-74.
38. Joshi SR, Standl E, Tong N, Shah P, Kalra S, Rathod R. Therapeutic potential of α -glucosidase inhibitors in type 2 diabetes mellitus: an evidence-based review. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:1959-81.