

성균관대학교 삼성창원병원

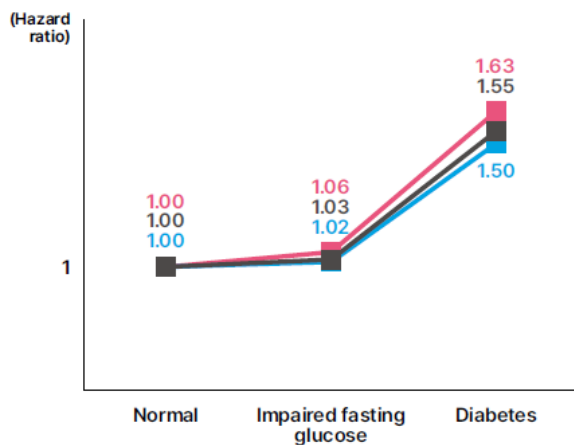
당뇨병 약물치료, 무엇이 달라졌나?

삼성창원병원
내분비내과 서 성 환

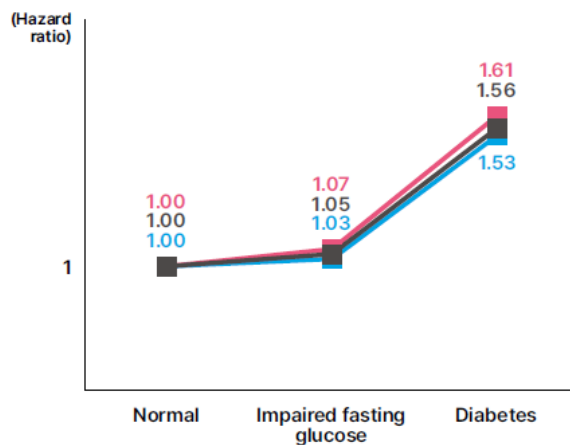


Leading causes of Death in DM

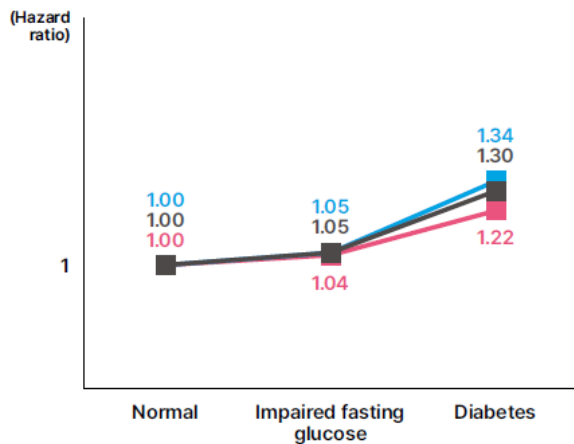
Total death



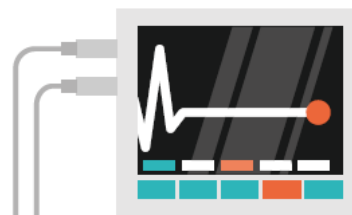
Death from cardiovascular disease



Death from cancer

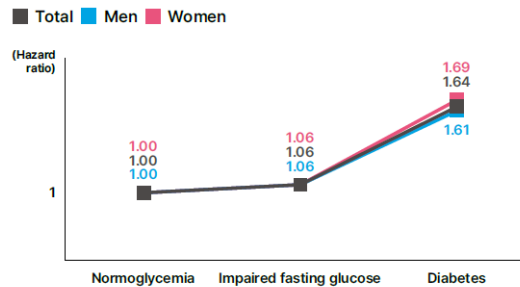


■ Total ■ men ■ women

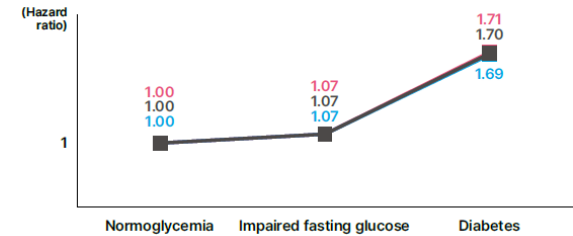
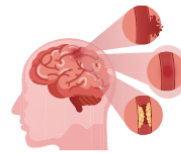


Vascular complications in DM

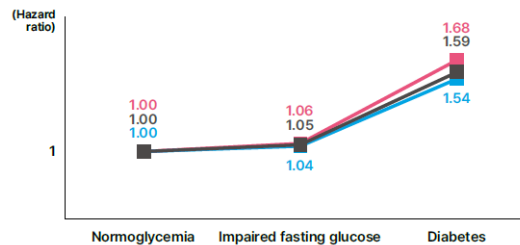
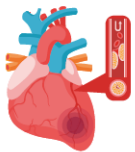
Myocardial infarction + Ischemic stroke



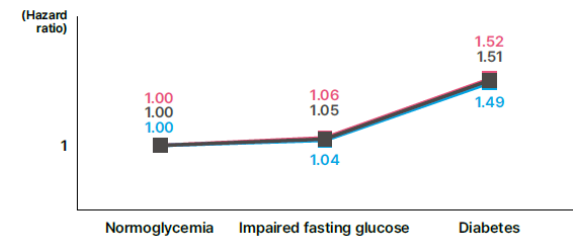
Ischemic stroke



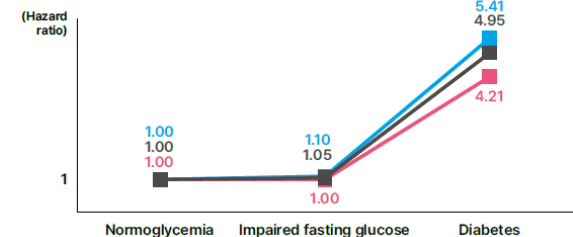
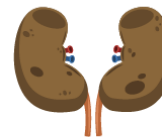
Myocardial infarction



Heart failure



End-stage kidney disease



2023

제 8 판

당뇨병 진료지침

Clinical Practice Guidelines for Diabetes



당뇨병 선별검사

1. 당뇨병 선별검사는 공복혈장포도당, 당화혈색소, 또는 경구포도당내성검사로 한다. [비무작위대조 연구, 일반적권고]
2. 당뇨병 선별검사는 35세 이상 성인과 위험인자(표 2.1)가 있는 19세 이상 모든 성인[기타연구, 일반적권고] 에게서 매년[전문가의견, 일반적권고] 한다.
3. 공복혈장포도당 혹은 당화혈색소 수치가 아래에 해당하는 경우 추가검사를 한다. [전문가의견, 일반적권고]
 - 1) 공복혈장포도당 100-109 mg/dL 또는 당화혈색소 5.7-6.0%: 매년 공복혈장포도당 또는 당화혈색소를 측정하며, 체질량지수가 23 kg/m² 이상이라면 경구포도당내성검사를 고려한다.
 - 2) 공복혈장포도당 110-125 mg/dL 또는 당화혈색소 6.1-6.4%: 경구포도당내성검사를 한다.
4. 임신 중 임신당뇨병을 진단받았던 여성은 출산 4-12주 후 경구포도당내성검사를 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

표 2.1 2형당뇨병의 위험인자

- 과체중 또는 비만 (체질량지수 23 kg/m² 이상)
- 복부비만 (허리둘레 남성 90 cm, 여성 85 cm 이상)
- 직계가족(부모, 형제자매)에 당뇨병이 있는 경우
- 공복혈당장애나 내당능장애의 과거력
- 임신당뇨병이나 4 kg 이상의 거대아 출산력
- 고혈압(140/90 mm Hg 이상 또는 약물 복용)
- HDL콜레스테롤 35 mg/dL 미만 또는 트라이글리세라이드 250 mg/dL 이상
- 인슐린저항성(다낭난소증후군, 흑색가시세포증 등)
- 심혈관질환(뇌졸중, 관상동맥질환 등)
- 약물(글루코코티코이드, 비정형 항정신병약 등)

당뇨병 예방연구: 정보통신기술 보조

연구	대상	대상자 수	중재군	기간(년)	결과
Fottrell, 2019 [23]	30세 이상, 96개 마을 장기 거주자	4,576 (대조군), 4,566 (mHealth), 4,545 (Participatory learning and action, PLA)/832 (추적대조군), 841 (mHealth), 797 (PLA)	14개월간 주 2회 음성메시지	2	중재군 대조군간 당화혈색소 차이 없음
McLeod, 2020 [24]	18-75세, 2형 당뇨병 혹은 당뇨병전단계	당뇨병전단계 225	BetaMe/Melon	1	중재군 대조군간 당화혈색소 및 체중에 차이 없음
Nanditha, 2020 [25]	당화혈색소 6.0-6.4%	2,062	주 2-3회 문자메시지	2	중재군 당뇨병 위험 11% 감소(유의하지 않음)
Toro-Ramos, 2020 [26]	당뇨병전단계 성인	202	모바일 당뇨병 예방 프로그램	1	중재군의 체중과 체질량지수 유의한 감소, 당화혈색소의 유의한 차이 없음
KDPS, 2021 [27]	당뇨병전단계, 체질량지수 27 kg/m ² 이상, 30세 이상	415	지역사회 기반- 교육자+인터넷활용 생활 습관중재법	0.5	중재군에서 체중과 체질량지수의 유의한 감소

당뇨병 성인의 혈당조절목표

1. 미세혈관 및 대혈관합병증을 예방하기 위해 혈당을 적극적으로 조절한다. [무작위대조연구, 일반적 권고]
2. 2형당뇨병 성인에게서 일반적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 6.5% 미만이다. [무작위대조연구, 일반적 권고]
3. 1형당뇨병 성인에게서 일반적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 7.0% 미만이다. [무작위대조연구, 일반적 권고]
4. 혈당조절 목표는 환자의 신체적, 정신적, 사회적 여건, 기대여명, 동반질환의 중증도 혹은 저혈당 위험도에 따라 개별화한다. [비무작위대조연구, 일반적 권고]
5. 연속혈당측정장치를 사용하는 경우 목표혈당범위(70-180mg/dL) 내 시간이 70%를 초과하고, 목표혈당범위 미만(<70mg/dL) 시간을 4% 미만, 특히 54mg/dL 미만의 저혈당 시간은 1% 미만이 되도록 한다. [비무작위대조연구, 일반적 권고]

혈당조절의 모니터링 및 평가

1. 당화혈색소 측정

- 1) 당화혈색소는 2-3개월마다 검사한다. 개인의 상태에 따라 검사주기를 조정할 수 있으나, 적어도 연 2회는 검사한다. [전문가의견, 일반적권고]
- 2) 혈당변화가 심할 때, 약물을 변경했을 때, 철저한 혈당조절이 필요할 때(예, 임신 시)는 당화혈색소를 더 자주 검사한다. [기타연구, 일반적권고]

2. 자기혈당측정

- 1) 자기혈당측정에 대한 교육을 해야 하며, 수시로 사용방법과 정확도를 점검한다. [전문가의견, 일반적권고]
- 2) 1형당뇨병 또는 인슐린요법을 하는 2형당뇨병 성인은 자기혈당측정을 해야 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
- 3) 인슐린요법을 하지 않는 2형당뇨병 성인도 자기혈당측정을 고려한다. [전문가의견, 일반적권고]
- 4) 자기혈당측정은 매 식사 전후, 취침 전, 새벽, 운동 전후, 저혈당 시에 할 수 있으며, 환자 상태에 따라 측정 시기나 횟수는 개별화한다. [전문가의견, 일반적권고]

3. 연속혈당측정

- 1) 1형당뇨병 성인은 혈당 조절과 저혈당 위험 감소를 위해 실시간연속혈당측정장치의 사용을 권장한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
- 2) 인슐린요법을 2형당뇨병 성인은 혈당조절을 위해 실시간연속혈당측정장치의 사용을 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

당화혈색소와 평균혈당의 관계

당화혈색소(%)	eAG (mg/dL)	eAG (mmol/L)
5	97	5.4
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	16.5

의학영양요법




7. 첨가당 섭취를 최소화 하기 위해 가당음료 섭취를 줄인다. [무작위대조연구, 일반적권고]
8. 단백질섭취를 제한할 필요는 없으며, 신장질환이 있는 경우에도 더 엄격하게 제한하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]
9. 포화지방산과 트랜스지방산이 많은 식품은 불포화지방산이 풍부한 식품으로 대체한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
10. 불포화지방산 보충제의 일반적인 투여는 권고하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]
11. 나트륨섭취는 일일 2,300 mg 이내로 권고한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
12. 혈당을 개선하기 위한 비타민, 무기질 등의 미량영양소 보충제의 일반적인 투여는 권고하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]
13. 가급적 금주를 권고한다. [전문가의견, 일반적권고]
14. 인슐린이나 인슐린분비촉진제를 사용하는 환자에게는 음주 시 저혈당이 발생하지 않도록 예방교육을 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]



운동요법

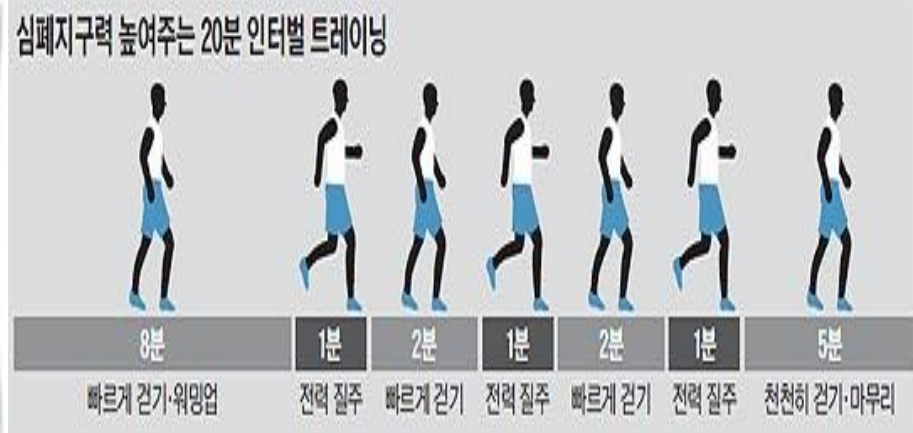
1. 나이, 신체능력, 동반질환 등에 따라 운동의 종류, 빈도, 시간, 강도를 개별화한다. [전문가의견, 일반적권고]
2. 처음 운동을 시작하기 전 심혈관질환 및 미세혈관합병증 유무를 평가하고, 금기사항이 없는지 확인한다. [전문가의견, 일반적권고]
 - 2-1) 심한 망막병증이 있는 경우 망막출혈이나 망막박리의 위험이 높으므로 고강도운동은 피한다. [전문가의견, 일반적권고]
 - 2-2) 심한 말초신경병증이나 발질환이 있는 경우 체중부하가 많은 운동은 피한다. [전문가의견, 일반적권고]
 - 2-3) 심혈관질환이 있거나 심혈관질환 위험이 높은 경우 고강도운동은 피한다. [전문가의견, 일반적권고]
3. 가급적 운동전문가에게 운동처방을 의뢰한다. [전문가의견, 일반적권고]
4. 운동 전 혈당을 측정하여 운동방법을 계획한다 (표 9-1 참고). [전문가의견, 일반적권고]
5. 유산소운동과 저항운동을 모두 하는 것을 권고한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
6. 유산소운동은 일주일에 150분 이상, 중강도 이상으로, 적어도 3일 이상 하며, 연속해서 2일 이상 쉬지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]
7. 체력적으로 고강도운동을 수행할 수 있는 2형당뇨병 환자가 충분한 운동시간을 확보할 수 없을 경우, 짧은 시간이라도 고강도 인터벌운동을 하는 것을 권고한다. [무작위대조연구, 제한적권고]
8. 저항운동은 일주일에 2회 이상 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
9. 앉아서 생활하는 시간을 최소화하고, 한번에 오래 앉아있지 않도록 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
10. 운동의 강도나 시간이 증가할 때는 저혈당이나 고혈당 여부를 확인하기 위해 혈당을 측정한다. [전문가

2형당뇨병에서의 신체활동 효과

	Glucose/insulin	Blood pressure	A1C	Lipids	Physical function	Depression	Quality of life
 SITTING/BREAKING UP PROLONGED SITTING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
STEPPING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
 SWEATING (MODERATE-TO-VIGOROUS ACTIVITY)	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
STRENGTHENING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
 ADEQUATE SLEEP DURATION	↓	↓	↓	↓	?	↓	↑
GOOD SLEEP QUALITY	↓	↓	↓	↓	?	↓	↑
CHRONOTYPE/CONSISTENT TIMING	↓	?	↓	?	?	↓	?

IMPACT OF PHYSICAL BEHAVIORS ON CARDIOMETABOLIC HEALTH IN PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES

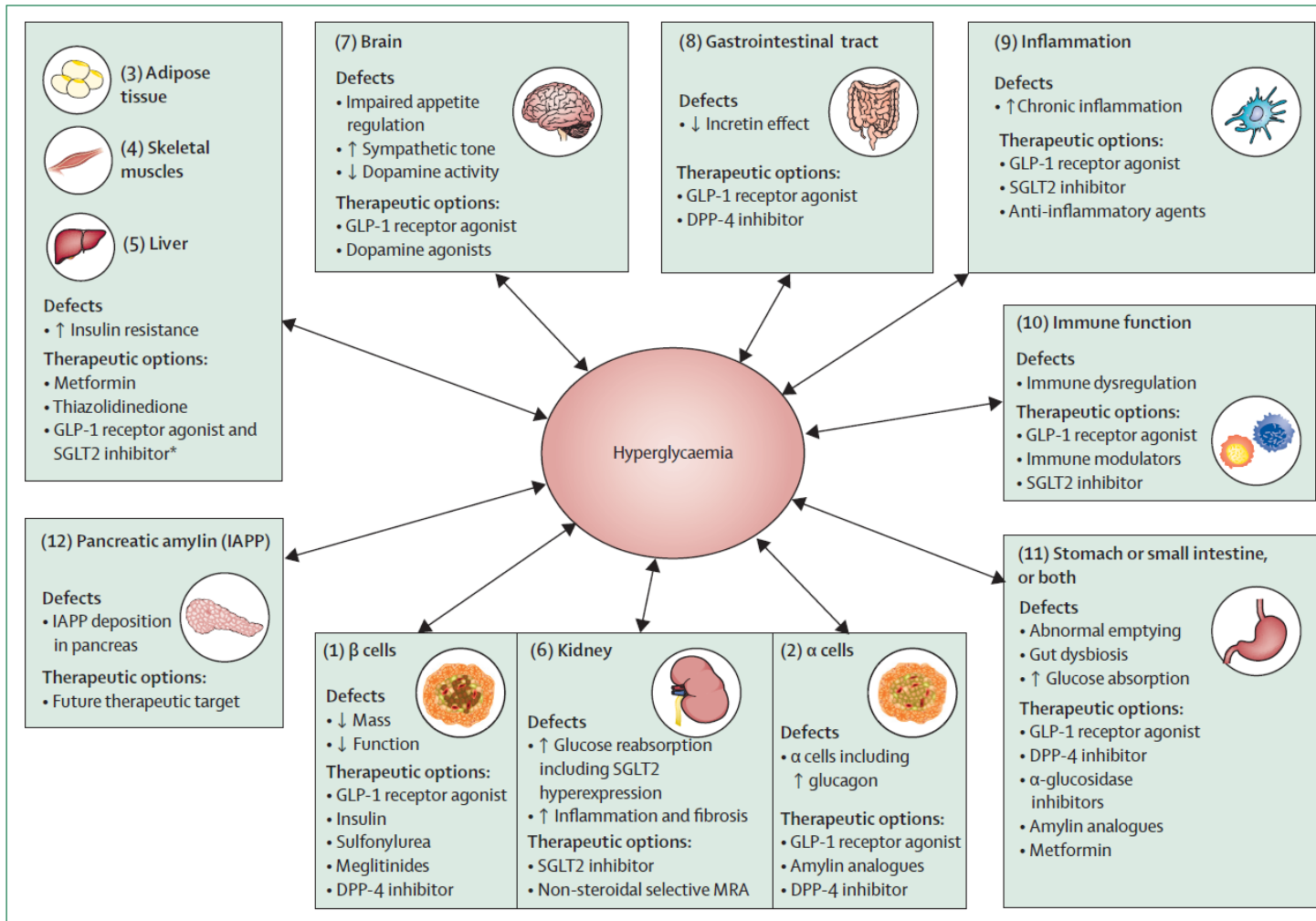
↑ Higher levels/improvement (physical function, quality of life); ↓ Lower levels/improvement (glucose/insulin, blood pressure, A1C, lipids, depression); ? no data available;
 ↑ Green arrows = strong evidence; ↑ Yellow arrows = medium-strength evidence; ↑ Red arrows = limited evidence.



운동전 혈당 수준에 따른 대처

운동전 혈당 수준	탄수화물 섭취 또는 기타 취해야 할 행동
< 90 mg/dL	<ul style="list-style-type: none">· 운동 수준에 따라 운동을 시작하기 전에 빠르게 흡수될 수 있는 15-30 g의 탄수화물 섭취: 30분 미만의 운동, 웨이트 트레이닝이나 인터벌 트레이닝 같은 고강도 운동에서는 필요하지 않을 수 있음· 중강도로 장시간 지속되는 운동시에 추가 탄수화물의 섭취가 필요함 (혈당 수준에 따라 운동 1시간 마다 체중 당 0.5-1 g의 탄수화물 추가)
90-150 mg/dL	<ul style="list-style-type: none">· 대부분의 운동 시작시에 탄수화물 섭취 시작(운동 1시간 마다 체중당 0.5-1 g의 탄수화물 섭취), 운동의 형태나 인슐린의 작용 정도에 따름
150-250 mg/dL	<ul style="list-style-type: none">· 운동을 시작하고 혈당이 150 mg/dL 미만으로 내려갈 때까지 탄수화물의 섭취 지연시킴
250-350 mg/dL	<ul style="list-style-type: none">· 케톤을 검사하고 중간-많은 양의 케톤이 나올 경우 운동 중지· 저강도-중강도 운동은 시작하되, 고강도 운동은 고혈당을 유발할 수 있으므로 혈당이 250 mg/dL 미만으로 내려갈 때까지 연기하도록 함
≥ 350 mg/dL	<ul style="list-style-type: none">· 케톤을 검사하고 중간-많은 양의 케톤이 나올 경우 운동 중지· 케톤이 없다면, 운동 전에 인슐린 작용 상태에 따라 인슐린 용량을 조정함(보편적으로 50%정도)· 저강도-중강도 운동을 시작하고 혈당이 내려갈 때까지 힘든 운동은 하지 않도록 함

Pathophysiology and Drugs



2형당뇨병의 약물치료

8. 약물치료 시 메트포민을 우선 사용하고 금기나 부작용이 없는 한 유지한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
9. 강력한 혈당강하 효과를 중점적으로 고려할 경우 주사제를 포함한 치료를 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
 - 9-1. 주사제 기반의 병용요법을 고려할 때 기저인슐린 보다 GLP-1수용체작용제를 우선한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
 - 9-2. GLP-1수용체작용제 또는 기저인슐린 단독으로 목표혈당에 도달하지 못할 경우 두 약제를 병용한다. [무작

추천되는 약물을 환자가 거부했다는 이유로 최선의 치료를 선택하지 않은 것을 합리화하지 않아야 한다.

반복적으로 환자에게 필요한 약물과 기대되는 효과 및 예상되는 부작용을 최소화할 수 있는 방법 등에 대해 환자가 이해할 수 있는 내용으로 반복적으로 의사소통함으로써 환자의 선호도 변화를 이끌어낼 수 있도록 노력해야 한다.

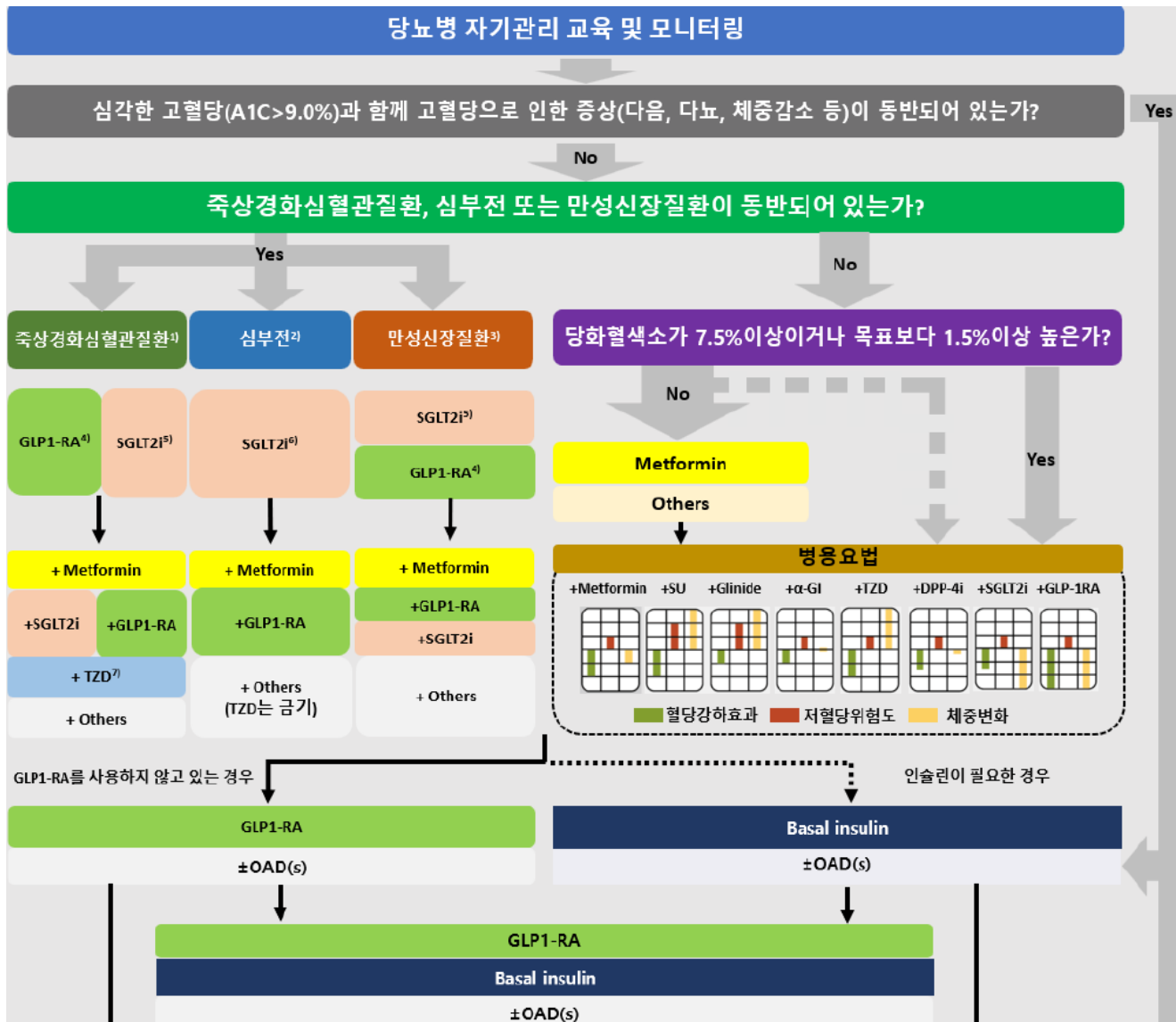
2형당뇨병의 약물치료: GLP1-RA

- 기저인슐린 기반으로 한 병용요법 보다 인크레틴 기반으로 한 병용요법의 경우 **당화혈색소 감소 효과가 더 우수하고 저혈당 발생은 유의하게 감소**되며 특히 장기GLP-1수용체작용제 중 주 1회 주사하는 경우에는 주사 횟수로 인한 거부감을 줄여줄 수 있는 장점이 있다. 그러나 GLP-1수용체작용제를 기반으로 한 병용요법에서는 위장관 부작용이 유의하게 높다. 따라서 강력한 혈당 강하효과를 중점적으로 고려할 경우 주사제를 포함하되 기저인슐린 보다는 GLP-1수용체작용제를 기반으로 한 병용요법을 우선 고려할 수 있겠다. 그러나 위장관부작용 등이 있으므로 환자의 상황에 따라 적절한 주사제를 계열을 선택하도록 한다. 결론적으로, 주사제 기반의 병용요법을 고려할 때 **기저인슐린보다 GLP-1수용체작용제를 우선**하는 것의 권고 범위는 혈당 강하의 이득과 위해의 균형 및 적용대상을 종합하여 일반적권고로 결정하였다.

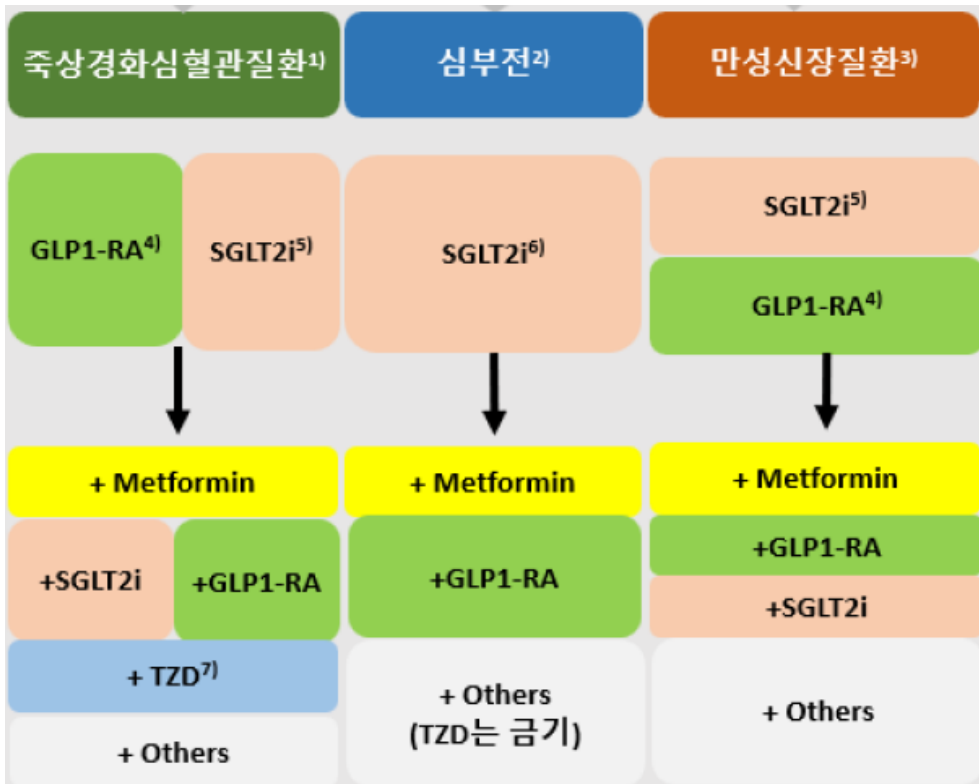
2형당뇨병의 약물치료: SGLT2i

- 현재까지 진행된 모든 SGLT2억제제의 심혈관안전성 연구에서 심부전에 대한 이득이 증명되어 SGLT2억제제의 **계열효과(class effect)**로 생각된다. 이러한 효과는 당뇨병이 있는 환자에서뿐만 아니라 당뇨병이 없는 심부전환자에서도 증명되었다. 그러므로 심부전 증상이 있는 당뇨병 환자에서는 심부전 악화와 심혈관질환으로 인한 사망감소를 위해 **당화혈색소 수치와 무관하게** SGLT2억제제를 사용하는 것이 명확한 이득이 있다고 판단된다.
- 만성신장질환이 있는 당뇨병 환자에서는 만성신장질환 악화와 심혈관질환으로 인한 사망감소를 위해서 **당화혈색소수치와 무관하게** SGLT2억제제를 사용하는 것이 명확한 이득이 있다고 판단된다.
- 우리나라 식품의약품안전처의 허가사항으로는 만성신장질환에서 신장보호목적으로 사용이 가능하지만 empagliflozin의 경우 eGFR 20 mL/min/1.73 m² 미만, dapagliflozin의 경우 eGFR 25 mL/min/1.73 m² 미만이면 사용하지 않는다.
- **eGFR이 45 mL/min/1.73 m²미만일 경우에는 혈당개선의 효과가 떨어지므로** 혈당개선이 필요할 경우 다른 계열의 약제를 추가로 사용해야 한다.

2형당뇨병의 약물치료 (1)

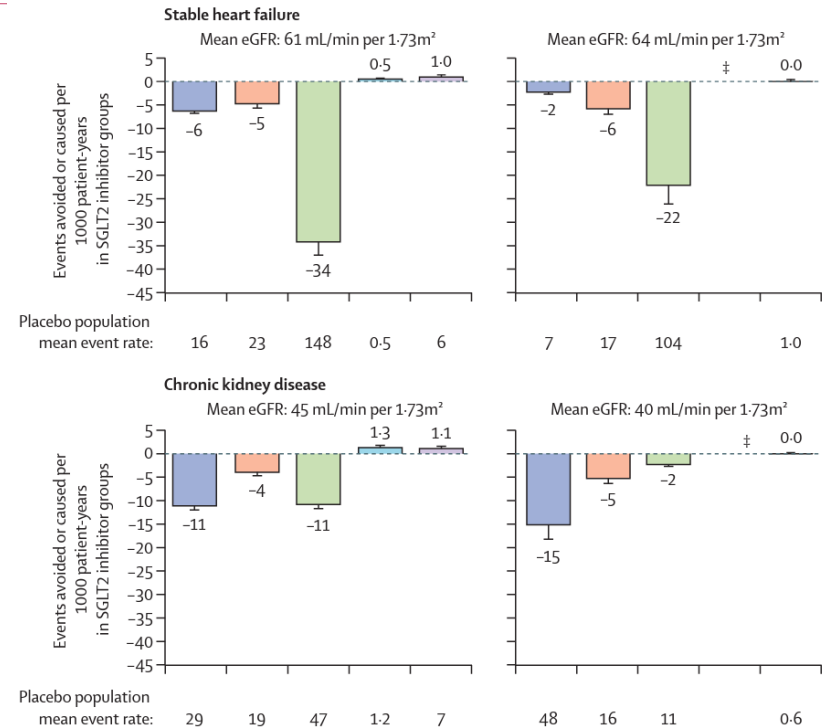
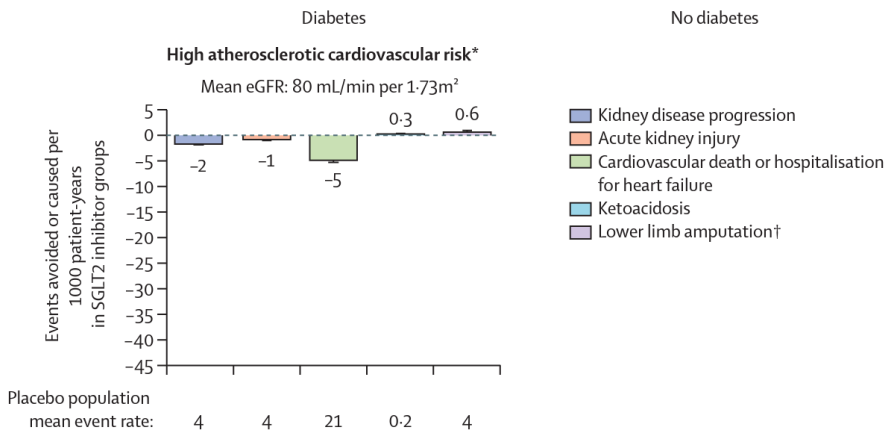


2형당뇨병의 약물치료 (2)

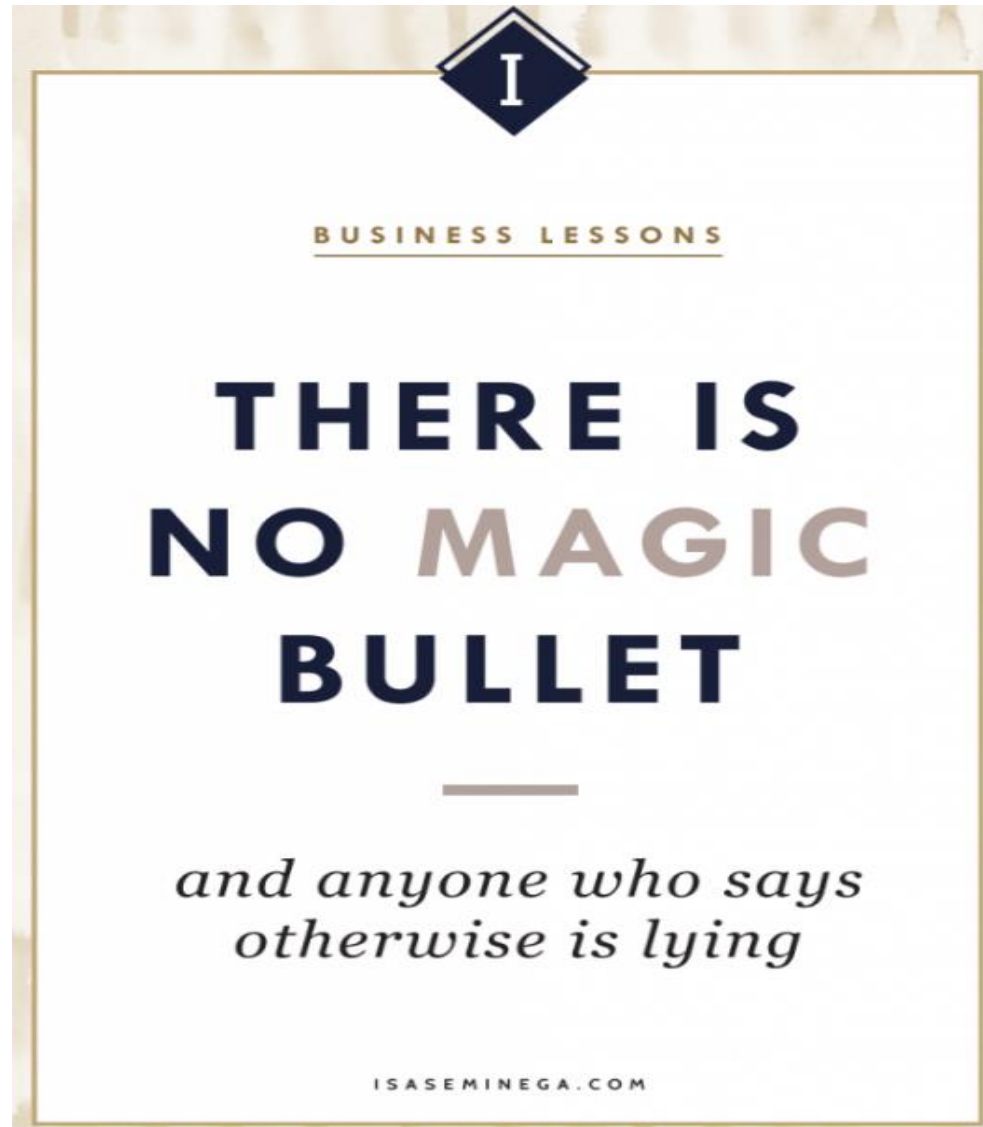


- 1) A history of an acute coronary syndrome or myocardial infarction, stable or unstable angina, coronary heart disease with or without revascularization, other arterial revascularization, stroke, or peripheral artery disease assumed to be atherosclerotic in origin
- 2) Current or prior symptoms of heart failure (HF) with documented HF with reduced ejection fraction (HFrEF, LVEF ≤ 40) or HF with preserved ejection fraction (HFpEF, LVEF > 40)
- 3) eGFR < 60 mL/min/1.73m² or urine albumin-creatinine ratio ≥ 30 mg/g
- 4) Dulaglutide, liraglutide, semaglutide
- 5) Dapagliflozin, empagliflozin
- 6) Dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin
- 7) Pioglitazone

Benefits and Harms of SGLT2i



SGLT2i is not Omnipotent

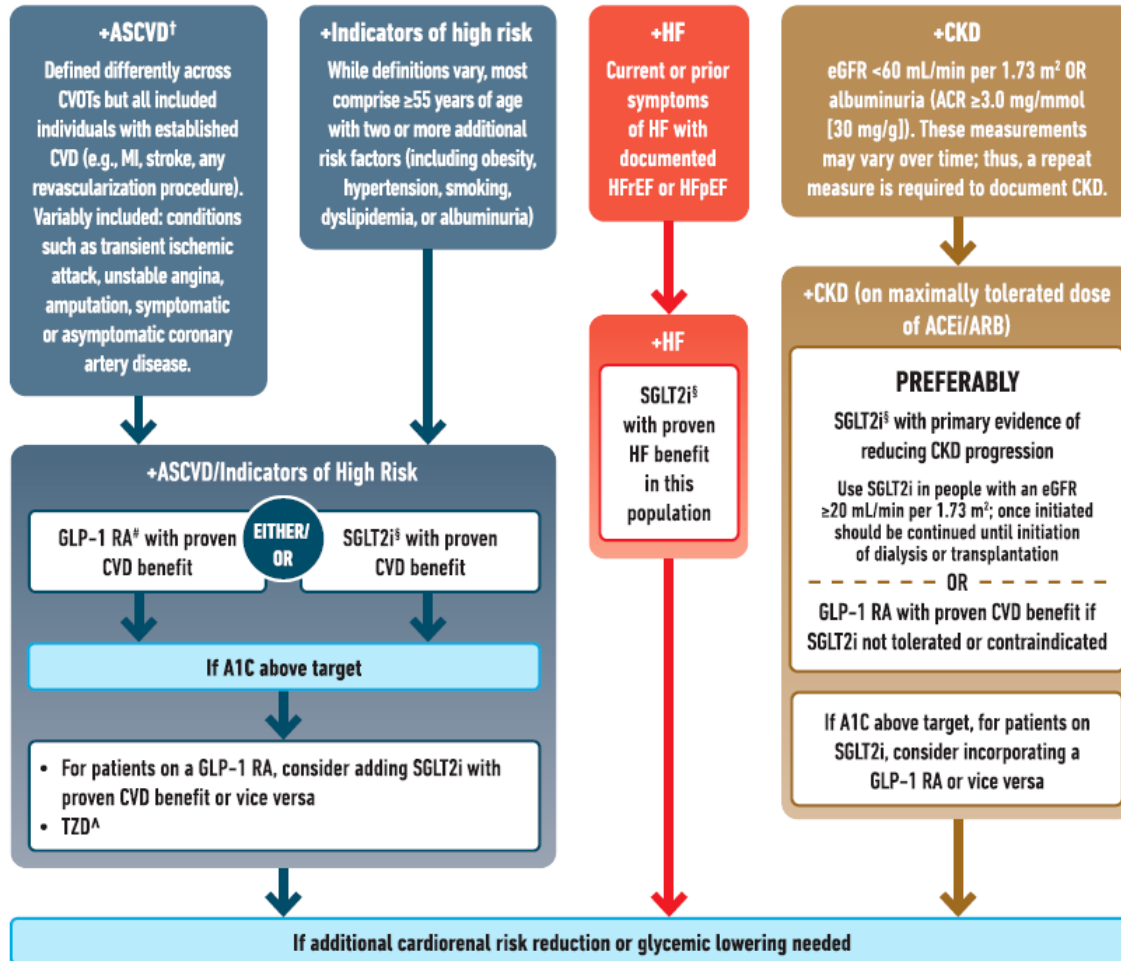


Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes—2024

- Recommendation 9.14 was updated to highlight the importance of **early combination therapy**.
- Recommendation 9.15 was added to reflect that pharmacologic therapies should address **both individualized glycemic and weight goals** in adults with T2DM without cardiovascular and/or kidney disease.
- Recommendation 9.17 was added to highlight the importance of treatment intensification and combination of approaches pertaining to weight management and their alignment with glycemic management goals for adults with T2DM.
- Recommendation 9.18 was updated to reflect prioritizing glycemic management agents that also reduce cardiovascular and kidney disease risk in adults with T2DM and **established/high risk of ASCVD, HF, and/or CKD**.
- Recommendation 9.23 was updated to include a dual GIP and GLP-1 receptor agonist as an additional option for greater glycemic management that is preferred to insulin.
- Recommendation 9.25 was broadened to include **any glucose-lowering agents** if justified for additional benefits (e.g., weight management, cardiometabolic, or kidney benefits) to treatment goals.

ADA 2024 권고안 (1)

Goal: Cardiorenal Risk Reduction in High-Risk Individuals with Type 2 Diabetes (in addition to comprehensive CV risk management)*



ADA 2024 권고안 (2)

Goal: Achievement and Maintenance of Glycemic and Weight Management Goals

Glycemic Management: Choose approaches that provide the efficacy to achieve goals:

Metformin OR Agent(s) including COMBINATION therapy that provide adequate EFFICACY to achieve and maintain treatment goals

Prioritize avoidance of hypoglycemia in high-risk individuals

In general, higher efficacy approaches have greater likelihood of achieving glycemic goals

Efficacy for glucose lowering

Very High:

Dulaglutide (high dose), Semaglutide, Tirzepatide

Insulin

Combination Oral, Combination Injectable (GLP-1 RA/insulin)

High:

GLP-1 RA (not listed above), Metformin, SGLT2i, Sulfonylurea, TZD

Intermediate:

DPP-4i

Achievement and Maintenance of Weight Management Goals:

Set individualized weight management goals

General lifestyle advice: medical nutrition therapy/eating patterns/physical activity

Intensive evidence-based structured weight management program

Consider medication for weight loss

Consider metabolic surgery

When choosing glucose-lowering therapies:

Consider regimen with high-to-very-high dual glucose and weight efficacy

Efficacy for weight loss

Very High:

Semaglutide, Tirzepatide

High:

Dulaglutide, Liraglutide

Intermediate:

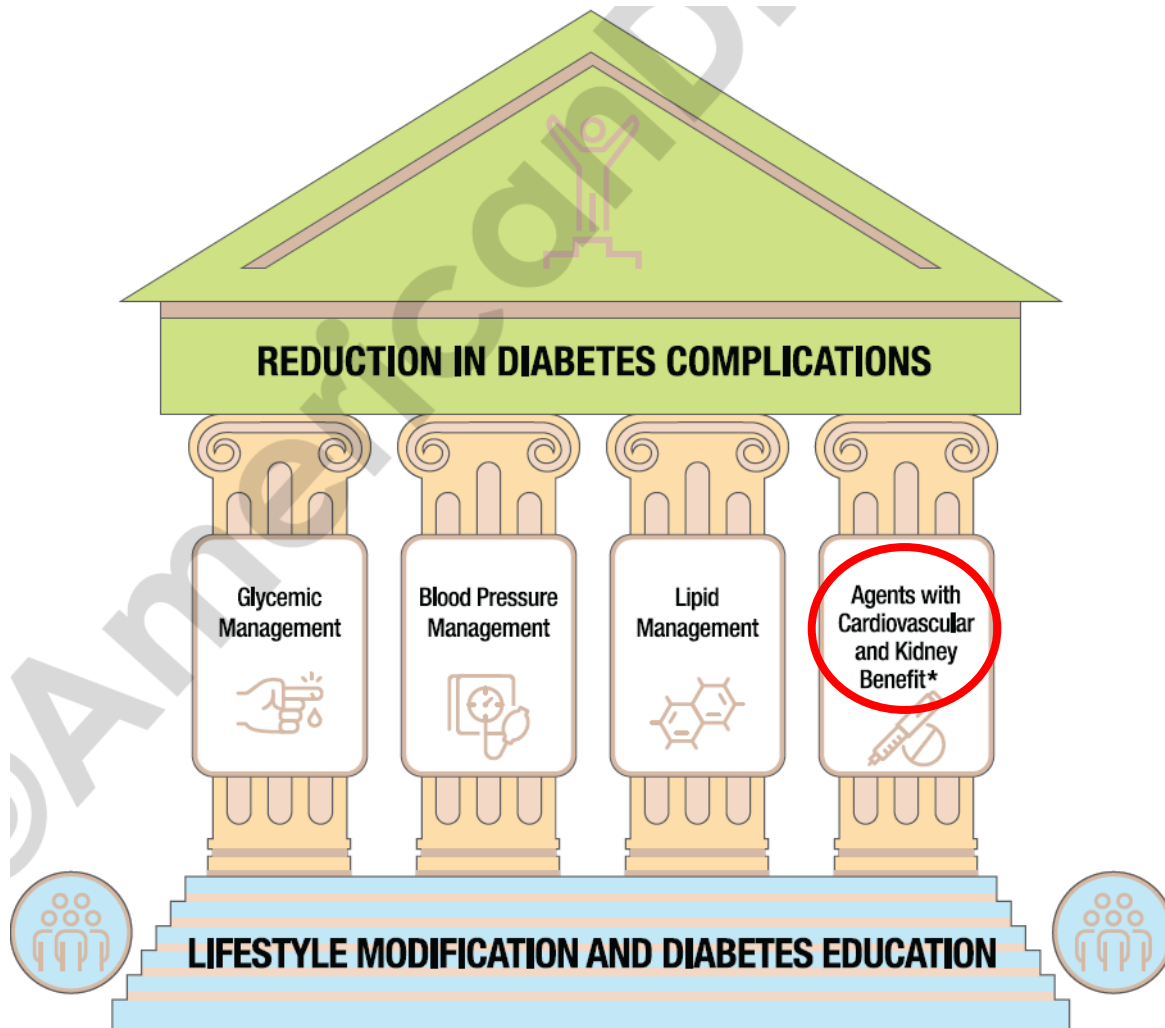
GLP-1 RA (not listed above), SGLT2i

Neutral:

DPP-4i, Metformin

If A1C above target

Statin of 21st Century



아스트라 포시가 공급중단 결정

■ 2023. 12. 11

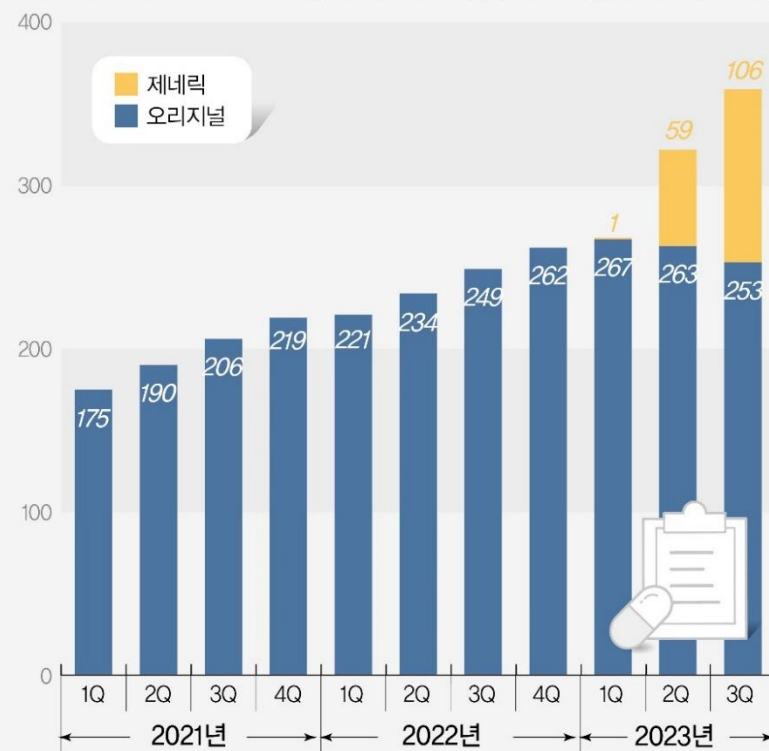
포시가, 자디양 최근 3년 간 분기별 매출액 현황 (단위: 억원)



(출처: 유비스트)

MedicalTimes
(인포그래픽 디자인: 조진숙)

포시가 · 직듀오 오리지널과 제네릭의 분기별 처방실적 (단위: 억원)



(자료: 유비스트)

DailyPharm
(인포그래픽 디자인: 조진숙)

혈당강하제의 종류와 특징 (1)

	작용기전 및 복용법	체중 변화	저혈당 (단독)	당화혈색소 감소 (단독)	부작용	주의점
Sulfonylureas Gliclazide Glipizide Glimepiride Glibenclamide	-췌장 베타세포에서 인슐린 분비 증가 -식전 복용	증가	있음	1.0-2.0%	저혈당, 구역/구토 등 소화기계 증상, 간기능 이상 또는 간염, 과민반응, 관절통, 요통, 기관지염	-금기: 중증의 간, 신장장애, 임신 및 수유, 중증 감염증, 수술 전후, 중증 외상, 설사, 구토 등 위장장애 -2차 실패
Biguanides Metformin	-간에서 당신생성 감소 -말초 인슐린민감성 개선 -저용량으로 시작하여 점차 증량 -식사와 함께 투약	없음 또는 감소	없음	1.0-2.0%	유산산증, 소화장애 (설사, 구역, 구토, 복부팽만, 식욕부진, 소화불량, 변비, 복통), 피부발진, 비타민B12 결핍	-금기: 중증 간 또는 신장장애(eGFR ¹⁾ < 30), 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 허탈(쇼크), 급성심근경색증, 패혈증, 저산소증 상태, 급성 및 불안정형 심부전(안정형 만성심부전에서는 사용가능) -요오드조영제를 사용하는 검사 시: 동맥투여시 신장기능과 무관하게 당일부터 48시간까지 중단하고, 신장기능 평가 후 재개. 정맥투여 시 중등증 신장장애(eGFR ¹⁾ 30- 60)를 동반한 경우 당일부터 48시간까지 중단하고, 신장기능 평가 후 재개.
Alpha-glucosidase inhibitors Acarbose Voglibose	-상부위장관에서 다당류 흡수 억제 -식후 혈당 개선 -하루 3회 식전 복용	없음	없음	0.5-1.0%	저혈당(병용시), 소화장애(복부팽만감, 방귀 증가, 묽은 변, 배변 횟수 증가 등), 급성간염	-금기: 소화흡수장애를 동반한 만성장질환, 중증의 간 또는 신장장애(eGFR ¹⁾ < 25), 고령, 중증감염
Meglitinides Repaglinide Nateglinide Mitiglinide	-췌장 베타세포에서 인슐린 분비 증가 -식후 혈당 개선 -하루 2-4회 식사 전 복용 또는 매 식사 직전 복용	증가	있음	0.5-1.5%	상기도감염, 변비	-금기: 중증감염, 수술전후, 중증 간기능장애, 임신 및 수유 -캡피프로질과 병용 투여 금기(repaglinide) -투석을 필요로 하는 중증 신장기능장애 (nateglinide) -주의: 중증의 신장기능 장애(repaglinide/ mitiglinide)

혈당강하제의 종류와 특징 (2)

Thiazolidinediones Pioglitazone Loxepitazone	-근육, 지방 인슐린민감성 개선 -간에서 당산생성 감소 -식사에 관계없이 1일 1회 복용	증가	없음	0.5-1.4%	부종, 체중증가, 골절, 심부전	-금기: 심부전, 유당불내성, 활동성 방광암 및 방광암 병력(pioglitazone), 원인이 불명확한 육안적 혈뇨(pioglitazone)
DPP-4 inhibitors Sitagliptin Vildagliptin Saxagliptin Linagliptin Gemigliptin Alogliptin Teneigliptin Anagliptin Evogliptin	-인크레틴(GLP-1, GIP) 증가 -포도당의존 인슐린 분비 증가 -식후 글루카곤분비 감소 -식후혈당 개선 -식사에 관계없이 복용	없음	없음	0.5-1.0%	-비인두염, 상기도감염, 혈관부종-아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 박리성 피부질환, 수포성 유사천포창, 중증의 관절통(sitagliptin) -유사천포창 (linagliptin, vildagliptin)	-금기: 유당불내성(saxagliptin, vildagliptin) -주의: 췌장염, 췌장암, 심부전의 병력 또는 중등도-중증의 신장장애, 심부전으로 인한 입원의 위험 요소가 있는 환자(saxagliptin) 심부전 NYHA III-IV: 임상경험이 없어 권장되지 않음(alogliptin, teneigliptin, evogliptin, anagliptin, linagliptin, gemigliptin) 심부전 NYHA IV: 임상경험이 없어 권장되지 않음(vildagliptin)
SGLT2 inhibitors Dapagliflozin Empagliflozin Ipragliflozin Ertugliflozin	-신장에서 포도당 재흡수 억제 -소변으로 당 배설 증가 -식사에 관계없이 복용	감소	없음	0.5-1.0%	체중감소, 요로감염, 생식기감염, 회음부 괴저, 배뇨 증가, 추정사구체여과율 감소, 적혈구용적률 증가, 케토산증, 하지절단	-금기: 유당불내성(dapagliflozin, empagliflozin), eGFR ^{DL} 30 미만, 말기 신장질환 또는 투석 중인 환자. 주의: 급성신장손상 및 신장기능 장애, 고령자(75세이상 주의), 중증 간장애 (권장되지 않음), 저혈압(ertugliflozin)
GLP-1 receptor agonists Exenatide Liraglutide Dulaglutide	-포도당의존 인슐린 분비 증가 -식후 글루카곤 분비 감소 -위배출 억제 -식후혈당 개선 -식사와 관계없이 피하주사(일 1-2회 또는 주 1회)	감소	없음	0.8-1.5%	위장관 장애	-금기: 갑상선수질암의 과거력 또는 가족력, MEN2 -주의: 췌장염, 과민반응, 급성신장손상, 중증 간장애, 신장장애, 중증 위마비를 포함한 중증 위장관질환(권장되지 않음)

신장기능에 따른 약물 조절

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	CKD1-2	CKD3a	CKD3b	CKD4	ESKD
	≥ 60	59-45	44-30	29-15	< 15
Metformin	최대용량 1000 mg/일 이하, 새로 시작하지 않음			금기	
Meglitinides					
Repaglinide					주의
Mitiglinide					주의
Nateglinide					금기
DPP-4 inhibitors					
Sitagliptin	100 mg		50 mg	25 mg	
Vildagliptin	100 mg ¹⁾	50 mg			
Saxagliptin	5 mg ²⁾		2.5 mg		
Linagliptin	5 mg				
Gemigliptin	50 mg				
Teneligliptin	20 mg				
Alogliptin	25 mg ¹⁾	12.5 mg		6.25 mg	
Evogliptin	5 mg				
Anagliptin	200 mg			100 mg	자료 없음
SGLT2 inhibitors					
Dapagliflozin	10 mg		제한적 사용(44-25)		자료 없음
Empagliflozin	10 mg/25 mg ⁴⁾		제한적 사용(44-20)		자료 없음
Ertugliflozin	5 mg	자료 없음			
Ipragliflozin	50 mg	자료 없음			
Sulfonylureas					
Gliclazide					주의
Glimepiride					주의
Glipizide					주의
Alpha-glucosidase inhibitors					
Acarbose					금기 ³⁾
Voglibose					자료 없음
Thiazolidinediones					
Pioglitazone					
Lobeglitazone					

Metformin: 조영제 사용시 주의사항

CKD stage		1	2	3a	3b	4b	5b
eGFR (mL/min/1.73 m ²)		≥ 90	89-60	59-45	44-30	29-15	< 15
요오드 조영제	정맥 투여시	중단 필요 없음		요오드조영제 사용 당일부터 48시간까지 중단하고, 신장기 평가 후 재개		금지	
	동맥 투여시	요오드조영제 사용 당일부터 48시간까지 중단하고, 신장기 평가 후 재개					

고혈압 관리

1. 당뇨병 환자는 병원 방문 시마다 혈압을 측정한다. [전문가의견, 일반적권고]
2. 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에게 가정혈압 측정을 권고한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
3. 심혈관질환이나 심혈관질환 위험인자를 동반하지 않은 당뇨병 환자에게서 혈압 조절 목표는 140/90 mmHg 미만이다. [무작위대조연구, 일반적권고]
4. 심혈관질환이 있거나 표적장기 손상 (알부민뇨, 만성신장질환, 망막병증, 좌심실비대) 또는 심혈관 질환 위험인자를 동반한 당뇨병 환자에게서 혈압 조절 목표는 130/80 mmHg 미만이다. [무작위대조연구, 일반적권고]
5. 혈압이 120/80 mmHg 이상인 당뇨병 환자는 정상혈압 유지를 위하여 체중조절, 적절한 운동 및 식사조절을 포함한 생활습관교정을 해야 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
6. 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에게 모든 항고혈압제를 일차약물로 사용할 수 있다. [무작위대조연구, 일반적권고]
7. 알부민뇨를 동반한 당뇨병 환자에게 항고혈압제로 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체 차단제를 우선 사용한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
8. 관상동맥질환을 동반한 당뇨병 환자에게 항고혈압제로 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제를 우선 사용한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
9. 일차약물로 혈압조절이 되지 않는 경우 서로 다른 기전을 가진 약물들의 병용요법을 한다. 다만 안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신II수용체차단제의 병용은 하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]
10. 혈압이 160/100 mmHg를 초과하는 경우 적극적인 생활습관교정과 함께 처음부터 2제 이상의 병용요법을 한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

고혈압 관리

병원 방문 시마다 혈압 측정 / 가정혈압 측정

정상 혈압	< 120 / 80 mmHg	
목표 혈압	심혈관질환 표적장기 손상 ^{*)} 심혈관질환 위험인자 ^{*)}	
	No	Yes
	<140/90 mmHg	<130/80 mmHg



당뇨병 환자에게서 항고혈압제 선택 시 사용할 수 있는 약물로는 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신II수용체차단제, 베타차단제, 칼슘통로차단제, 이뇨제가 있으며, 약물의 종류에 따라 심혈관질환의 예방효과에 차이는 없어 **모든 약물을 일차치료제로 권고**한다.

지질관리

지질검사(총/LDL/HDL콜레스테롤, 중성지방) : 당뇨병 진단 시/매년 1회 이상 실시

LDL 콜레스테롤

HDL 콜레스테롤

중성지방

심혈관질환 과거력 및 위험인자 평가

심혈관질환 동반

표적장기손상¹⁾ 또는 심혈관질환 위험인자²⁾ ≥ 3개

유병기간 ≥ 10년 또는 심혈관질환 위험인자 1-2개

유병기간 < 10년 그리고 심혈관질환 위험인자 없음

< 55 mg/dL

< 70 mg/dL
(선택적으로 < 55 mg/dL)

< 70 mg/dL

< 100 mg/dL

남자:
> 40 mg/dL
여자:
> 50 mg/dL

< 150 mg/dL

생활습관관리

지질관리: 약물치료

6. LDL콜레스테롤의 목표치에 도달하지 못한 경우 약물치료를 한다.

6-1) 일차약물로 스타틴을 사용한다. [무작위대조연구, 일반적권고]

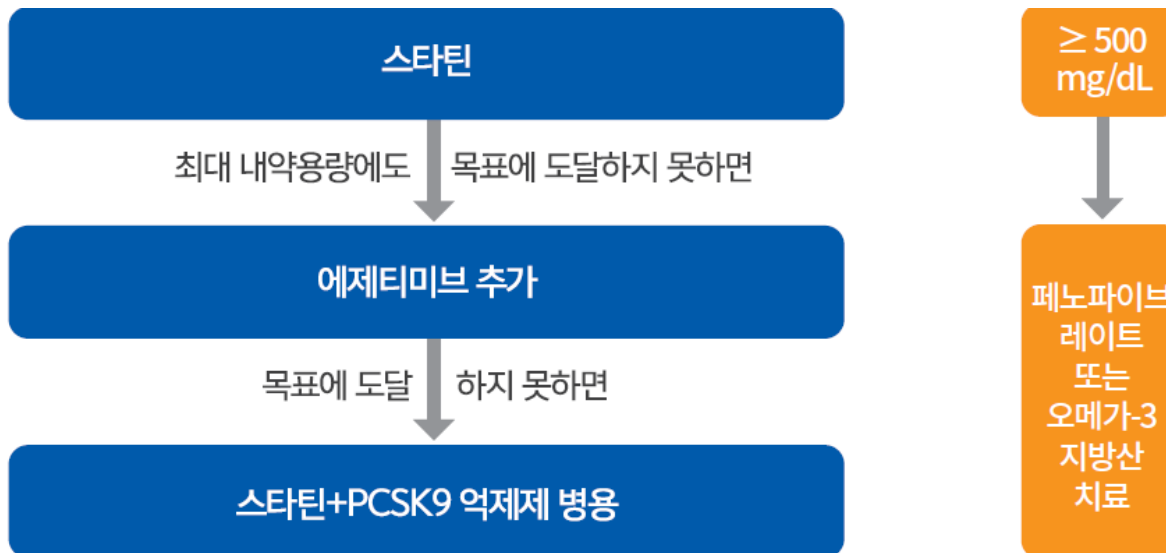
6-2) 최대내약용량(maximum tolerable dose)의 스타틴으로 목표치에 도달하지 못한 경우 에제티미브를 추가한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

6-3) 심혈관질환이 있는 당뇨병환자에서 에제티미브를 추가한 후에도 목표치에 도달하지 못한 경우 스타틴과 PCSK9억제제의 병용을 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]

7. 고중성지방혈증(150 mg/dL 이상)의 경우 금주와 체중감소를 포함한 생활습관교정과 혈당조절 등의 이차적인 요인에 대한 치료를 우선적으로 한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

8. 심한 고중성지방혈증(500 mg/dL 이상)의 경우 급성췌장염의 위험을 낮추기 위해 페노파이버레이트, 오메가-3지방산 등의 약물치료를 한다. [비무작위대조연구, 일반적권고]

9. 약물치료 4-12주 후 혈청 지질검사를 하고 치료에 대한 반응과 순응도를 평가한다. [전문가의견, 일반적권고]



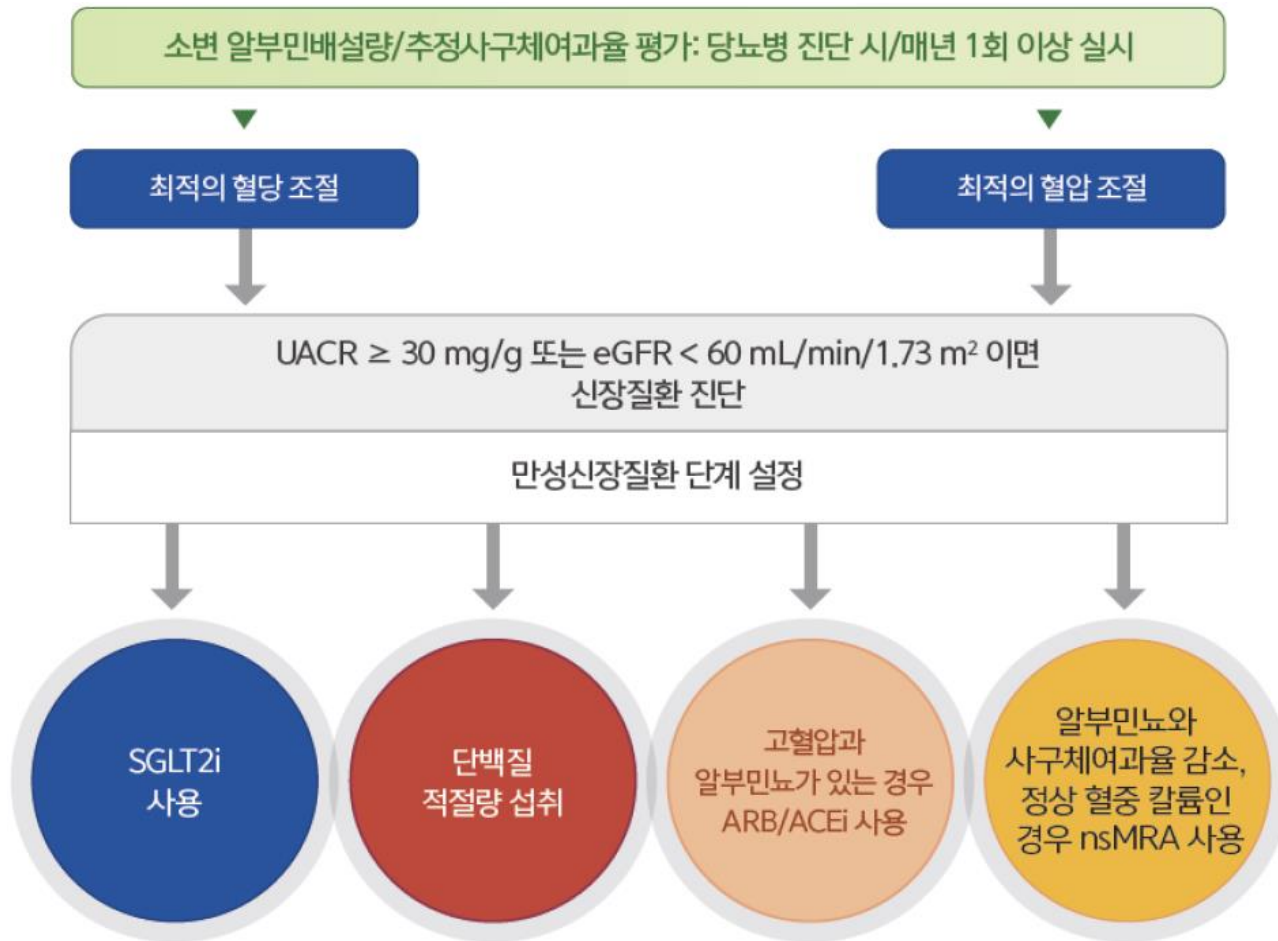
항혈소판제 사용

1. 심혈관질환을 동반한 성인 당뇨병환자에게 일차예방 목적으로 아스피린(일일 100 mg)을 사용한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
2. 심혈관질환을 동반한 성인 당뇨병환자가 아스피린 알레르기가 있는 경우 클로피도그렐(일일 75 mg)을 사용한다. [무작위대조연구, 제한적권고]
3. 심혈관질환의 위험이 높으나 출혈 위험이 높지 않은 성인 당뇨병환자에게 일차예방 목적으로 아스피린(일일 100 mg)을 사용할 수 있다. [무작위대조연구, 제한적권고]

당뇨병신장질환

1. 당뇨병 진단 시 그리고 적어도 1년마다 요알부민배설량과 추정사구체여과율을 평가해야 한다.
[비무작위대조 연구, 일반적권고]
2. 당뇨병신장질환의 발생과 진행을 억제하기 위하여 혈당과 혈압을 최적으로 조절해야 한다.
[무작위대조연구, 일반적권고]
3. 당뇨병신장질환 환자에게서 단백질의 과다한 섭취나 제한(일일 0.8 g/kg 이하)은 피한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
4. 고혈압과 알부민뇨를 동반한 당뇨병 환자에게서 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신 II 수용체차단제를 사용한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
5. 혈압이 정상인 환자에게는 당뇨병신장질환의 일차예방 목적으로 안지오텐신전환효소억제제 또는 안지오텐신 II 수용체차단제의 사용을 권고하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]
6. 알부민뇨가 있거나 추정사구체여과율이 감소한 경우, 당뇨병신장질환의 진행 억제를 위해 신장이억이 입증된 SGLT2억제제를 포함한 치료를 우선한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
7. SGLT2억제제는 신대체요법을 시작하기 전까지 유지할 수 있다. [무작위대조연구, 일반적권고]
8. 알부민뇨가 있고 추정사구체여과율이 감소되어 있으며 혈중 칼륨이 정상인 2형당뇨병 환자에서, 당뇨병신장질환의 진행 억제를 위해 심혈관 및 신장이억이 입증된 비스테로이드성 미네랄코티코이드 수용체억제제를 고려한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
9. 심혈관위험이 높은 2형당뇨병 환자에서, 알부민뇨의 진행을 억제하기 위해 심혈관 및 신장이억이 입증된 GLP-1수용체작용제를 고려할 수 있다. [무작위대조연구, 제한적권고]
- 10.10. 원인이 불명확한 신장질환 또는 진행한 신장병증(추정사구체여과율 30 mL/min/1.73 m² 미만)의 경우에는 신장전문의에게 의뢰한다. [전문가의견, 일반적권고]

당뇨병신장질환관리



SGLT2억제제는 신대체요법을 시작하기 전까지 유지할 수 있다.
추정사구체여과율이 30 mL/min/1.73 m²미만으로
신대체요법을 고려 중인 경우 신장전문 의에게 의뢰한다.

입원 및 중증질환시 혈당관리

1. 당뇨병을 진단받았거나 고혈당(140 mg/dL 초과)을 보이는 입원 환자에게는 3개월 이내의 당화혈색소 결과를 확인한다. [전문가의견, 일반적권고]
2. 당뇨병 환자가 입원하면 당뇨병전문이나 당뇨병관리팀의 협진을 고려한다. [비무작위대조연구, 제한적권고]
3. 180 mg/dL 이상의 고혈당이 지속되는 경우 인슐린치료를 고려한다. [무작위대조연구, 일반적권고]
4. 입원 중 혈당조절 목표는 140-180 mg/dL이다. [무작위대조연구, 일반적권고]
5. 엄격한 혈당조절이 필요하다면 저혈당 발생에 주의하면서 목표를 110-140 mg/dL로 낮출 수 있다. [전문가의견, 제한적권고]
6. 정규 수술이 예정된 환자의 당화혈색소 목표는 8%미만이며, 수술 이후 혈당 조절 목표는 100-180 mg/dL이다. [기타연구, 일반적권고]
7. 식사 방법 및 인슐린 투여방법에 따라 혈당 측정 시점 및 횟수를 개별화한다. [전문가의견, 일반적 권고]
8. 입원 중 저혈당 예방을 위해 연속혈당측정장치를 적용할 수 있다. [무작위대조연구, 제한적권고]
9. 기저, 식사, 교정 요소를 고려한 인슐린치료 또는 정맥인슐린주입을 이용한다. [전문가의견, 제한적권고]
10. 중증이 아닌 입원 환자는 비인슐린치료를 고려할 수 있다. [무작위대조연구, 제한적권고]
11. 슬라이딩스케일 인슐린처방법(혈당이 높을 때만 비정기적으로 인슐린을 투여)만 사용하는 것은 권고하지 않는다. [무작위대조연구, 일반적권고]
12. 병원별로 저혈당관리프로토콜을 마련해 두고, 각 환자마다 저혈당을 방지하고 치료하기 위한 계획을 수립해야 한다. [전문가의견, 일반적권고]

노인당뇨병

1. 노인에게서는 당뇨병합병증이나 동반질환의 평가는 물론, 포괄적노인평가를 해 기능적 자율성과 노쇠 정도를 확인해야 한다. [전문가의견, 일반적권고]
2. 혈당조절 목표는 당화혈색소 7.5% 미만이나, 건강상태 또는 노쇠 정도를 고려해 개별화한다. [전문가의견, 일반적권고]
3. 적절한 영양과 단백질 섭취, 규칙적인 운동은 혈당조절에는 물론, 심혈관질환 예방, 삶의질 향상에도 도움되므로 적극적으로 권고한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
4. 당뇨병약을 결정할 때는 저혈당 위험을 염두에 두고, 복약순응도에 영향을 미치는 요인은 없는지 확인하며, 과잉 또는 복잡한 치료는 피한다. [비무작위대조군연구, 일반적권고]
5. 합병증 선별검사는 개별화하되, 기능장애를 평가하는데 주안점을 둔다. [전문가의견, 일반적권고]
6. 심혈관위험인자의 치료 여부나 약물 선택은 건강상태에 따라 개별화한다. [전문가의견, 일반적권고]
7. 1형당뇨병 노인에게서 저혈당을 줄이기 위해 연속혈당측정을 권고한다. [무작위대조군연구, 일반적권고]
8. 다회인슐린주사치료를 하는 2형당뇨병 환자에게서 혈당조절을 향상시키고 혈당변동성을 줄이기 위해 연속혈당측정을 고려해야 한다. [무작위대조군연구, 제한적권고]

Optimal Combination Therapy

Multifactorial approach to diabetes care

Outcome-based and Glycemic based

Early intervention is the APPROPRIATE therapy

Rationale for combination therapy



Early robust
lowering of HbA1c



More likely to
reach (earlier)
targets for control

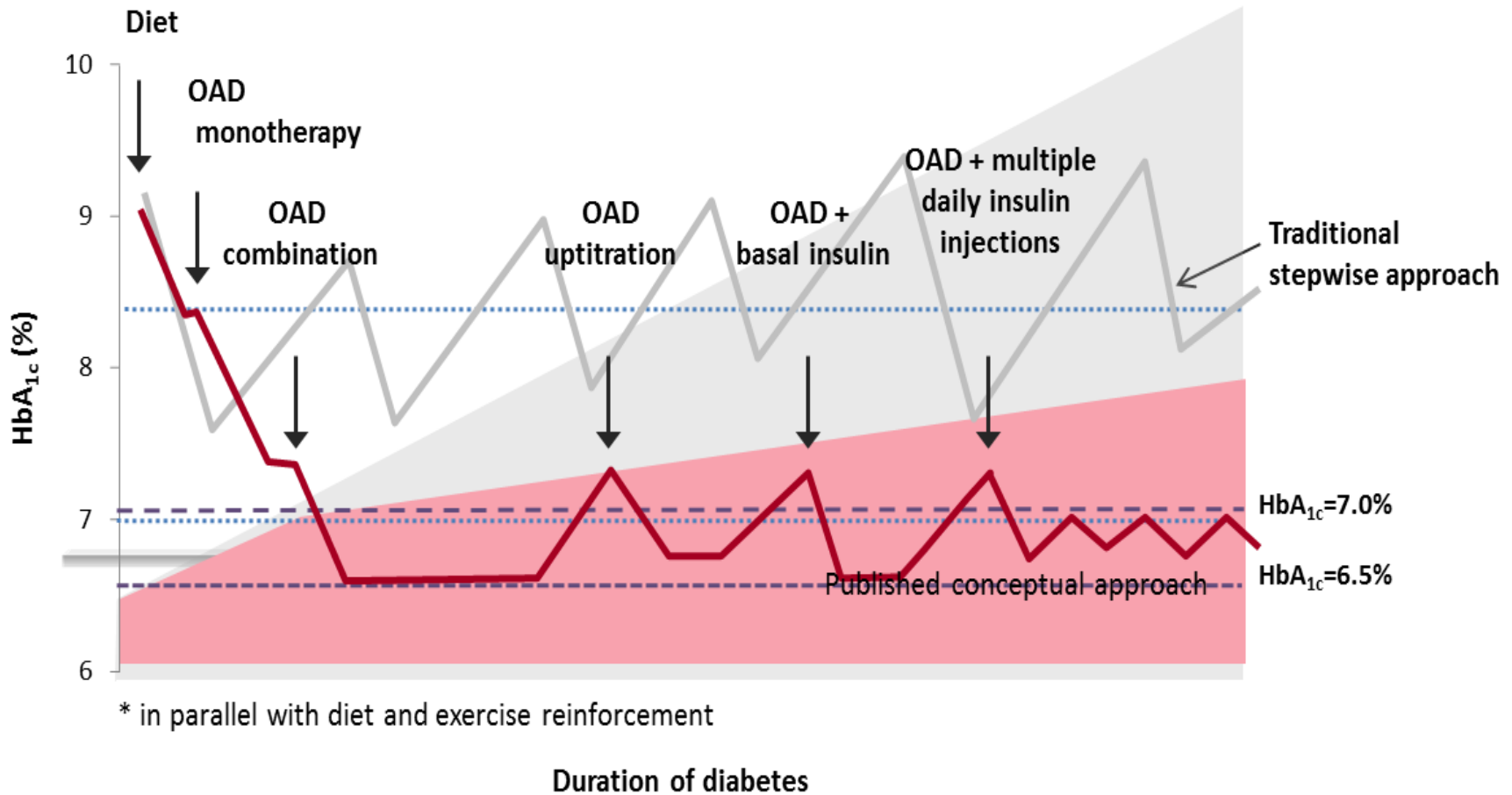


Avoid (delay)
of clinical inertia



Potential to use
less than maximal
doses of individual
agents to minimize
side effects

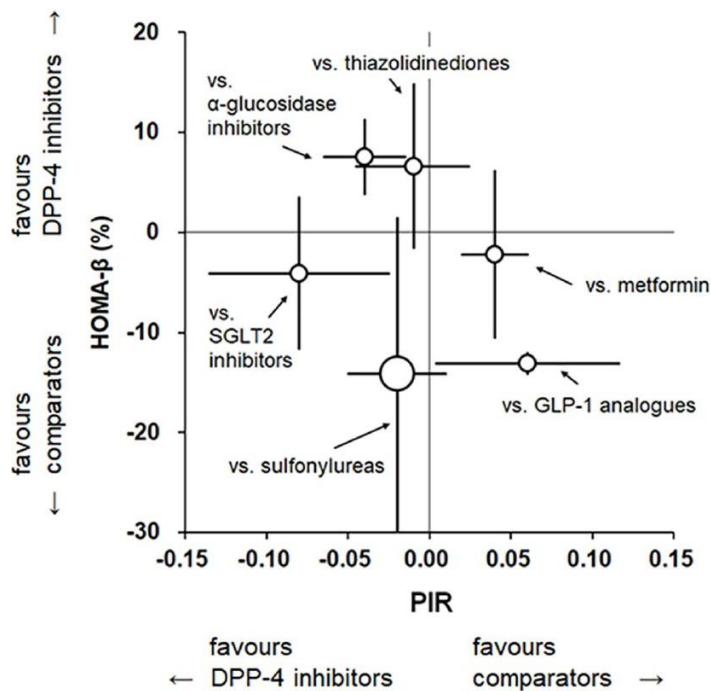
from REACTIVE to PROACTIVE



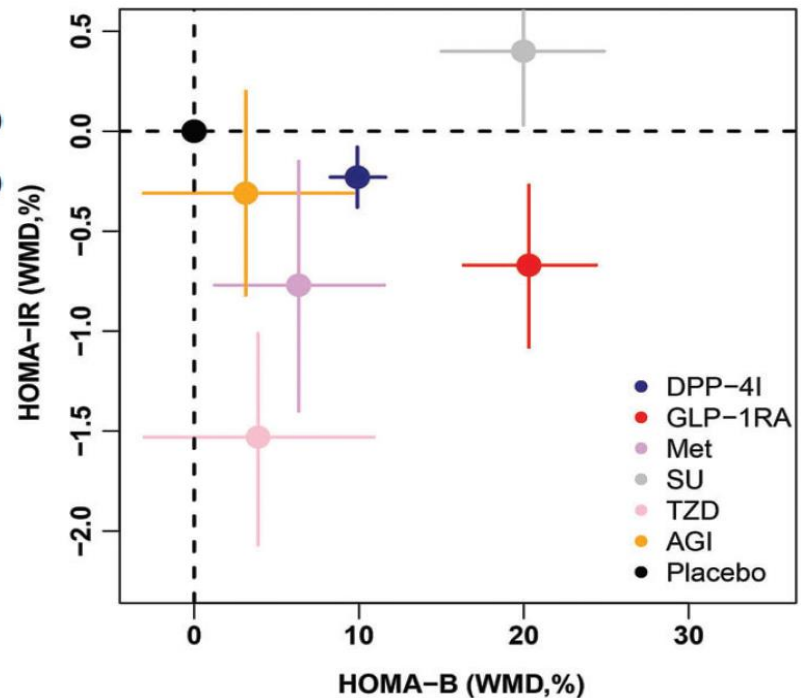
Therapeutic approaches for β -cell function

Agents	Mode of action in β -cell	Animal data	Human data
PPAR γ agonists	Upregulate Pdx-1 expression [25] Increase insulin gene transcription, GLUT2, and glucokinase [26] Reverse lipotoxicity [27]	Reduced oxidative stress [28] Inhibited β -cell apoptosis [29] Increased β -cell mass and function [28,29]	Slow the rate of loss of β -cell function and improve insulin sensitivity in ADOPT trial [23], ACT NOW study [30], PIPOD, and TRIPOD study [31]
GLP-1 analogues	Enhance glucose-stimulated insulin secretion [33] Act as a growth factor by promoting β -cell proliferation and inhibiting β -cell apoptosis [33] Stimulate insulin gene expression and biosynthesis [34] Attenuate ER stress [35]	Increased β -cell mass [36] Modulated the expression of β -cell specific genes [37] Inhibited β -cell apoptosis [38]	Improved insulin secretory capacity and insulin sensitivity [39] Reduced proinsulin to insulin ratio [40] Restore 1st and 2nd phase insulin secretion [41]
DPP-4 inhibitors	Inhibit the incretin degrading enzyme DPP-4 [32] Increase the bioavailability of active GLP-1 [42]	Increased β -cell mass and pancreatic insulin content [42,43] Enhanced insulin secretion [42]	Improved β -cell function [44,45]
GSK3 β inhibitors	Regulate glycogen metabolism by inhibiting glycogen synthase [48] Inhibit ER stress induced β -cell apoptosis [51] Improve β -cell function by preserving β -cell transcriptional factor Pdx1 [52]	Enhanced insulin signaling [53] Improved insulin resistance [53] Increased β -cell mass [54]	–
GPR40 agonists	Induce insulin secretion by modulating G protein-coupled receptor involved in free fatty acid [55]	Enhanced glucose-dependent insulin secretion with elevation of Ca ²⁺ [57] Decreased glucose and insulin level [58]	Increased insulin secretion [59]

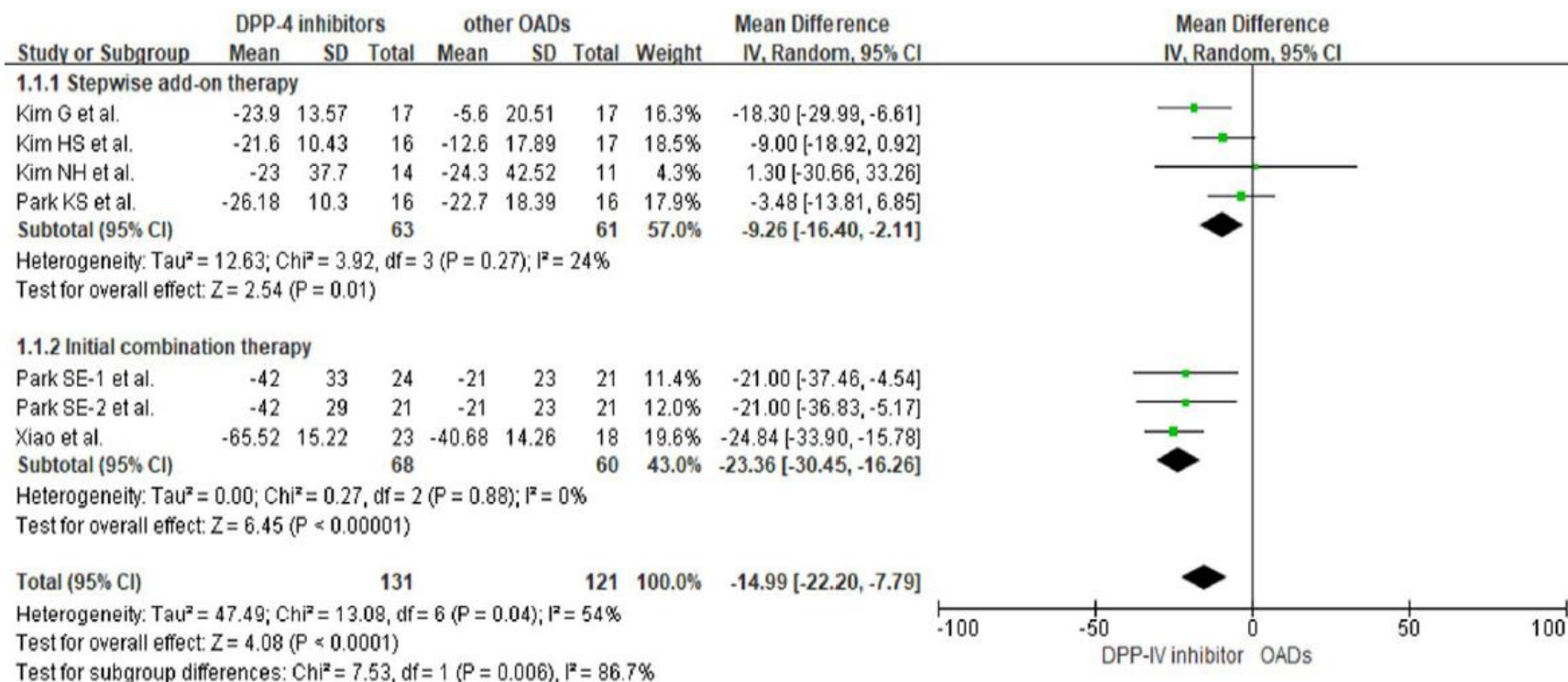
DPP4i vs. other OHAs using HOMA-β and PIR



samples
 ○ 5000
 ○ 2000



Effect of DPP4i on Glycemic Variability



Complementary pathways of SGLT2i and DPP-4i

Complementary pathways and select physiologic effects of SGLT2 inhibitors and DPP-4i

Complementary pathways and select physiologic effects of SGLT2 inhibitors and DPP-4i.		
Mediating pathways	SGLT2i	DPP-4i
Glucose-dependent insulin secretion		✓
Glucose-dependent decrease in glucagon secretion		✓
Increased glucagon secretion	✓	
Increased glucosuria	✓	
Increased β -cell sensitivity/function	✓	✓
Decreased glucotoxicity	✓	
Inhibit degradation of incretin hormones (GLP-1, GIP)		✓
Anti-inflammatory effects		✓
Physiologic effects	SGLT2i	DPP-4i
HbA1c reduction	✓	✓
FPG reduction	✓	✓
Weight loss	✓	
Blood pressure reduction	✓	

Overview of Mechanisms of Favorable Cardio-Metabolic-Renal Effects			
	Heart Failure	Atherosclerotic Effect	Diabetic Kidney Disease
Glucose lowering			✓
Reduction in body weight	✓	✓	✓
Lowering of blood pressure	✓	✓	✓
Natriuresis	✓		✓
Anti-inflammation	✓	✓	✓
Antifibrotic	✓		✓
Reduction in extracellular matrix turnover	✓		✓
Amelioration of intrarenal hypoxia			✓
Restoration of the tubuloglomerular feedback			✓
Reduction in natriuretic peptides	✓		✓
Reduction in energy demand	✓		✓
Reduction in liver fat		✓	✓

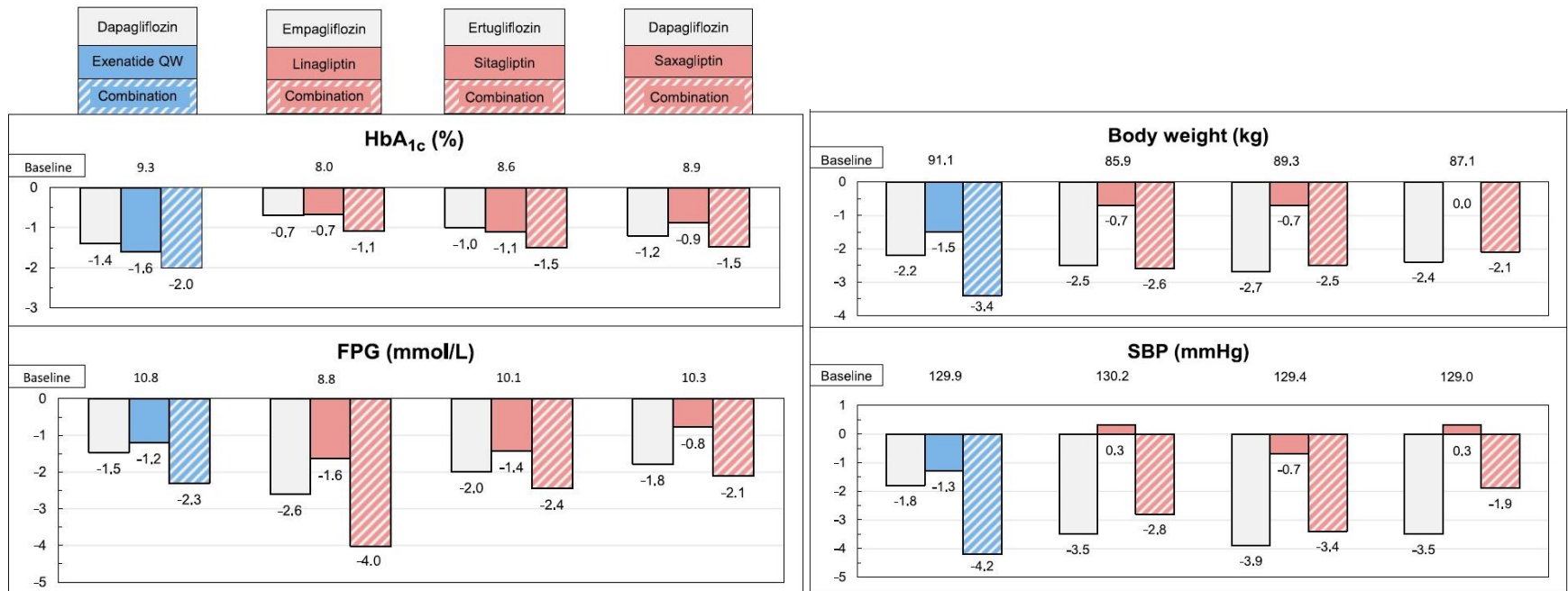
FPG : fasting plasma glucose; GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1: glucagon-like peptide; HbA1c: glycated hemoglobin; DPP-4i: DPP-4 inhibitor; SGLT2i: SGLT inhibitor; check icon: clinical evidence available.

Synergy of DPP4i plus SGLT2i

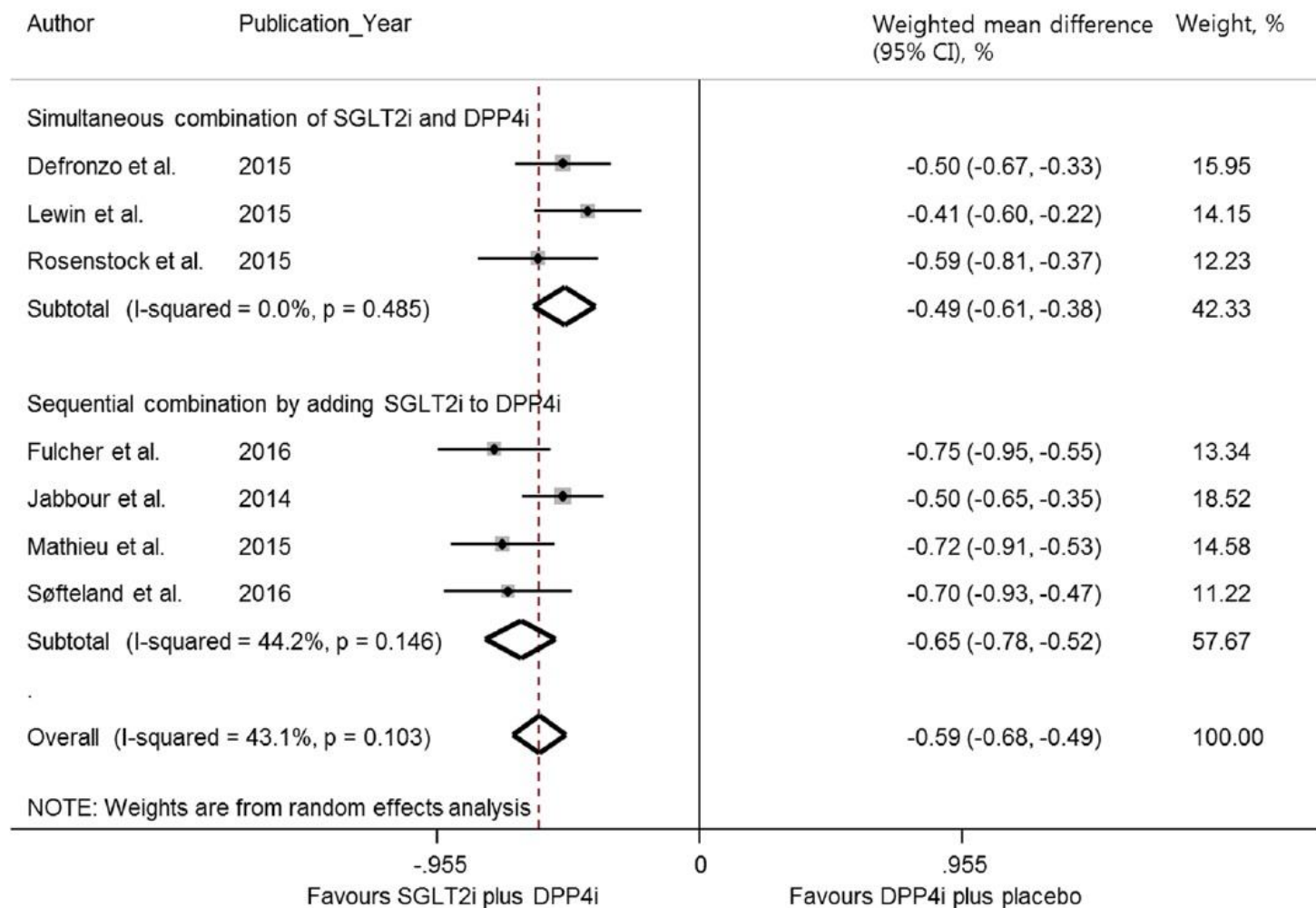
Observed and expected effects of SGLT-2i, DPP-4i, GLP-1RA and their combination

	DPP-4i		SGLT2i		GLP1-RA
	Mono	Combi	Mono	Combi	Mono
HbA1c	↓	↓↓↓	↓↓	↓↓↓?	↓↓
FPG	↓	↓↓	↓↓	↓↓?	↓↓
PPG	↓	↓↓	↓↓	↓↓?	↓
Glucagon	↓	↓	↑	?	↑/↓?
EGP	↓	↑?	↑	?	↓
GLP-1	↑	↑?	↑	↑?	
Insulin	↑/→	↓	↓	?	↑
Weight	→	↓	↓	↓↓?	↓
SBP	→	↓	↓	↓↓?	↓
DBP	→/↓	↓	↓	↓↓?	↓

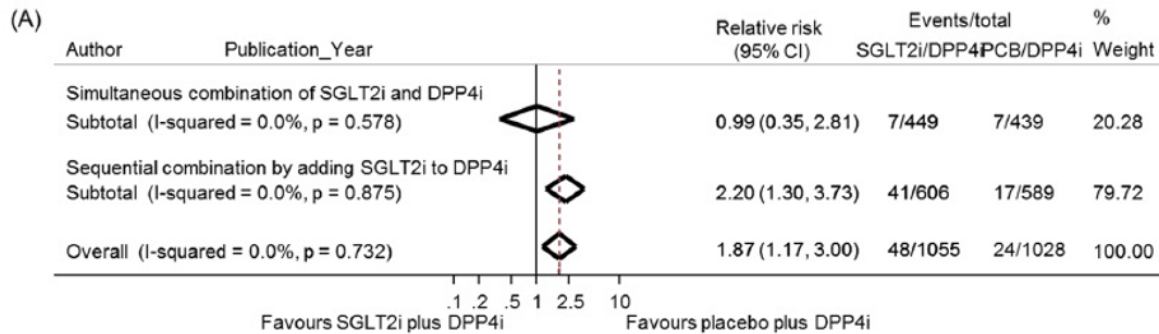
Additivity in glycemic and pleiotropic outcomes



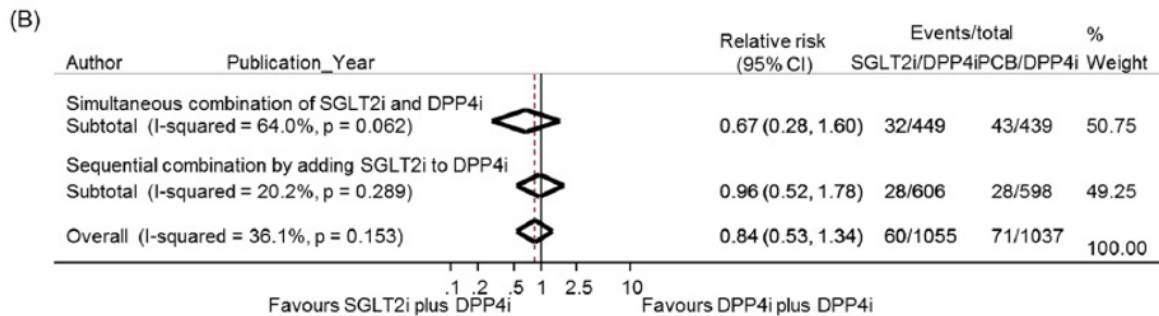
SGLT2i and DPP4i combination: efficacy



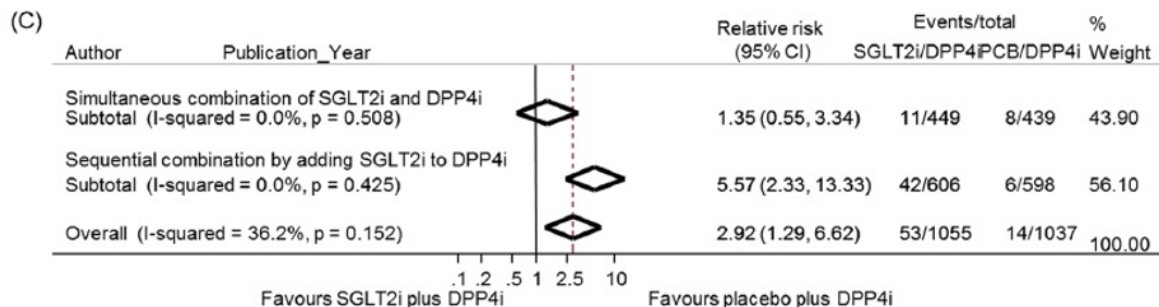
SGLT2i and DPP4i combination: adverse events



Hypoglycemia

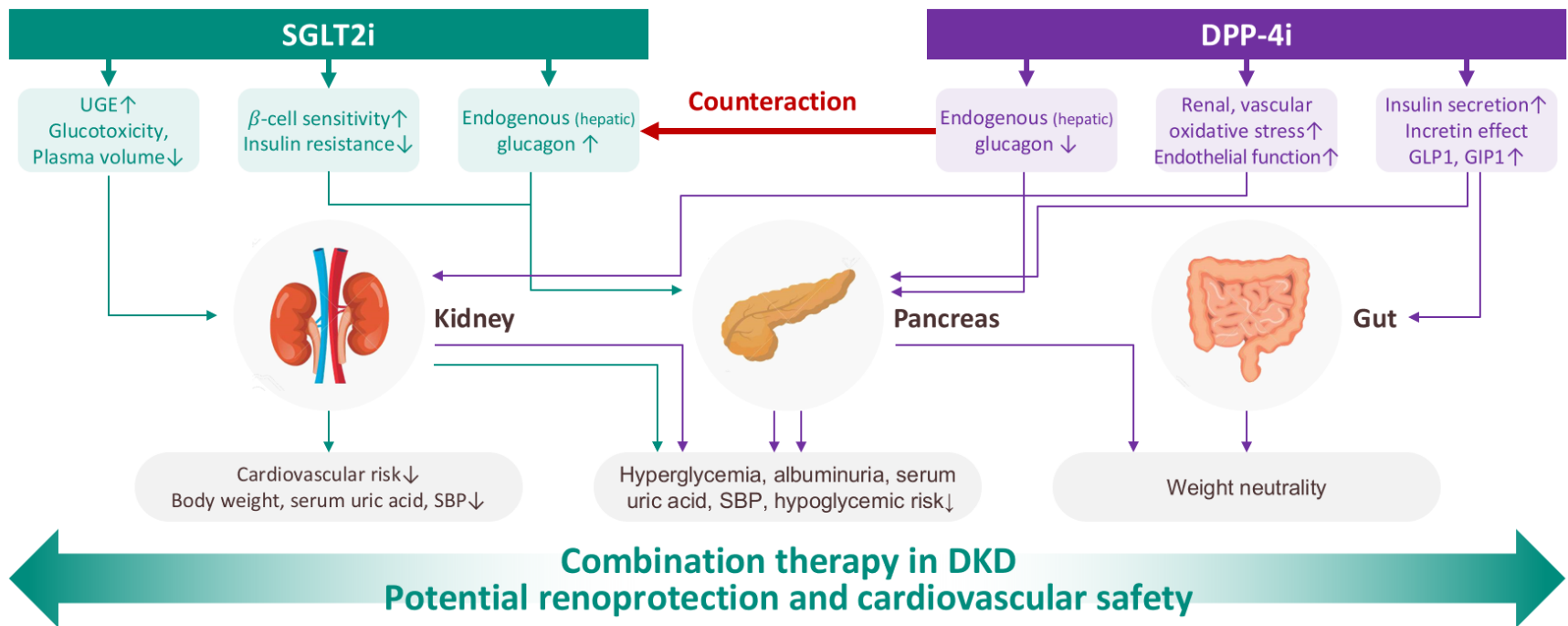


Urinary Tract Infection



Genital Infection

Complementary mechanisms of SGLT2i+DPP-4i

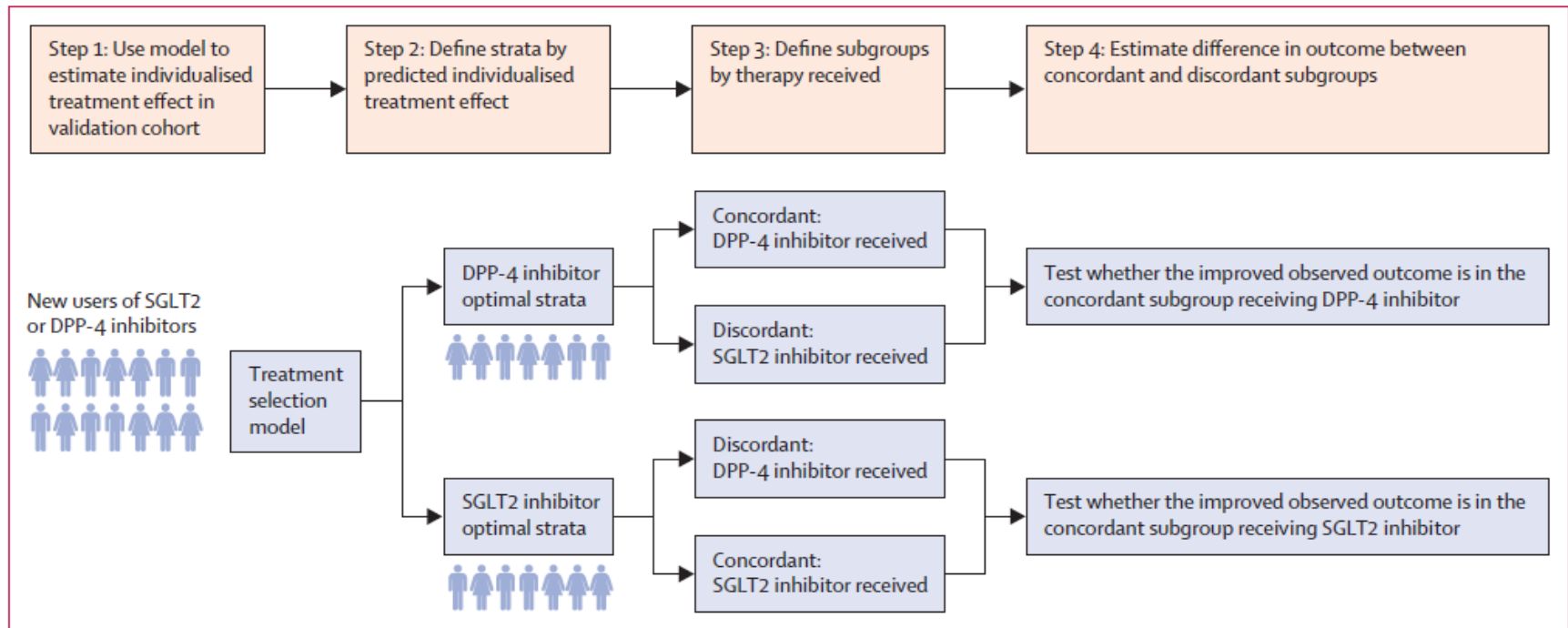


Sequence of DPP4i + SGLT2i

Efficacy outcomes	SGLT2 inhibitor + DPP-4 inhibitor vs DPP-4 inhibitor				SGLT2 inhibitor + DPP-4 inhibitor vs SGLT2 inhibitor			
	n	N	WMD (95% CI)	I ² (%)	n	N	WMD (95% CI)	I ² (%)
HbA1c (%)	8	2522	-0.71 (-0.80, -0.61) ^b	8.4	7	2648	-0.31 (-0.38, -0.24) ^b	3.4
Body weight (kg)	6	1800	-2.05 (-2.40, -1.69) ^b	41.9	4	1349	-0.36 (-1.91, 1.19)	97.1
FPG (mg/dL)	8	2511	-25.62 (-39.38, -11.86) ^b	96.9	7	2627	-8.94 (-11.93, -5.95) ^b	35.8
PPG (mg/dL)	1	301	-44.00 (-53.70, -34.30) ^b	-	1	298	-9.00 (-18.65, 0.65)	-
SBP (mm Hg)	1	213	-5.90 (-8.85, -2.95) ^b	-	3	991	-0.04 (-1.57, 1.49)	0.0
DBP (mm Hg)	0	0	-	-	3	991	-0.26 (-1.25, 0.72)	0.0
TC (%)	5	1761	3.24 (1.89, 4.59) ^b	96.9	6	2052	-1.48 (-2.89, -0.07) ^b	97.3
HDL-C (%)	6	1974	6.15 (3.97, 8.34) ^b	99.2	7	2576	-0.46 (-2.07, 1.16)	52.2
LDL-C (%)	6	1974	2.55 (1.78, 3.32) ^b	66.6	7	2576	-0.53 (-2.17, 1.10)	90.9
TG (%)	6	1974	-2.48 (-7.30, 2.35)	98.5	7	2575	-3.25 (-4.66, -1.85) ^b	62.6
Safety outcomes	n	E/N	RR (95% CI)	I² (%)	n	E/N	RR (95% CI)	I² (%)
Overall adverse events	8	1628/2616	0.98 (0.90, 1.06)	44.5	7	1844/2764	1.01 (0.96, 1.07)	9.9
Serious adverse events	8	116/2616	0.84 (0.55, 1.30)	15.7	7	126/2764	0.85 (0.60, 1.21)	0.0
Hypoglycaemia	8	55/2616	1.07 (0.62, 1.85)	0.0	7	55/2764	0.82 (0.46, 1.46)	0.0

- **DPP4i + SGLT2i > SGLT2i + DPP4i**
- **Similar efficacy of low dose SGLT2i**

Better Responders to SGLT2 and DPP4i (UK)



- **SGLT2i better:** higher HbA1c, BMI, eGFR, ALT
- **DPP4i better:** higher Age, longer DM duration
- Predictive value: HbA1c > eGFR > ALT > BMI > age

Why should we pair DPP4i with SGLT2i?

**Ease of use
Tolerability
CV and Renal Safety,
even in renal impairment**

**FPG-centric
Weight loss
ASCVD, CHF & CKD
benefit**

DPP₄ inhibition

+

SGLT₂ inhibition

Companies are not Stupid



SGLT2 Inhibitors^{1,2}

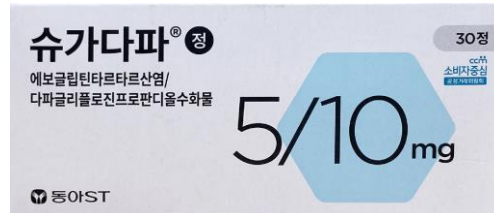
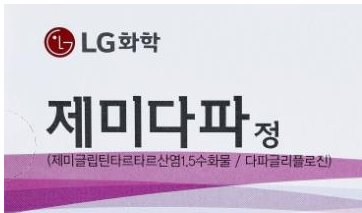
- Insulin-independent mechanism of action
- Inhibit renal glucose absorption
- Produce glucosuria
- Promote weight loss
- Decrease SBP 4 to 6 mmHg / DBP 1 to 2 mmHg
- Low risk for hypoglycemia
- Benefits for the kidney

Different Mechanisms of action

Additive Reduction in HbA_{1c}

DPP-4 Inhibitors^{1,2}

- Inhibits the enzyme that degrades incretins
- Stimulates insulin secretion from beta-cell
- Inhibits glucagon secretion from alpha-cell
- Weight neutral
- Low risk for hypoglycemia
- No adverse effects on renal function / CV risk

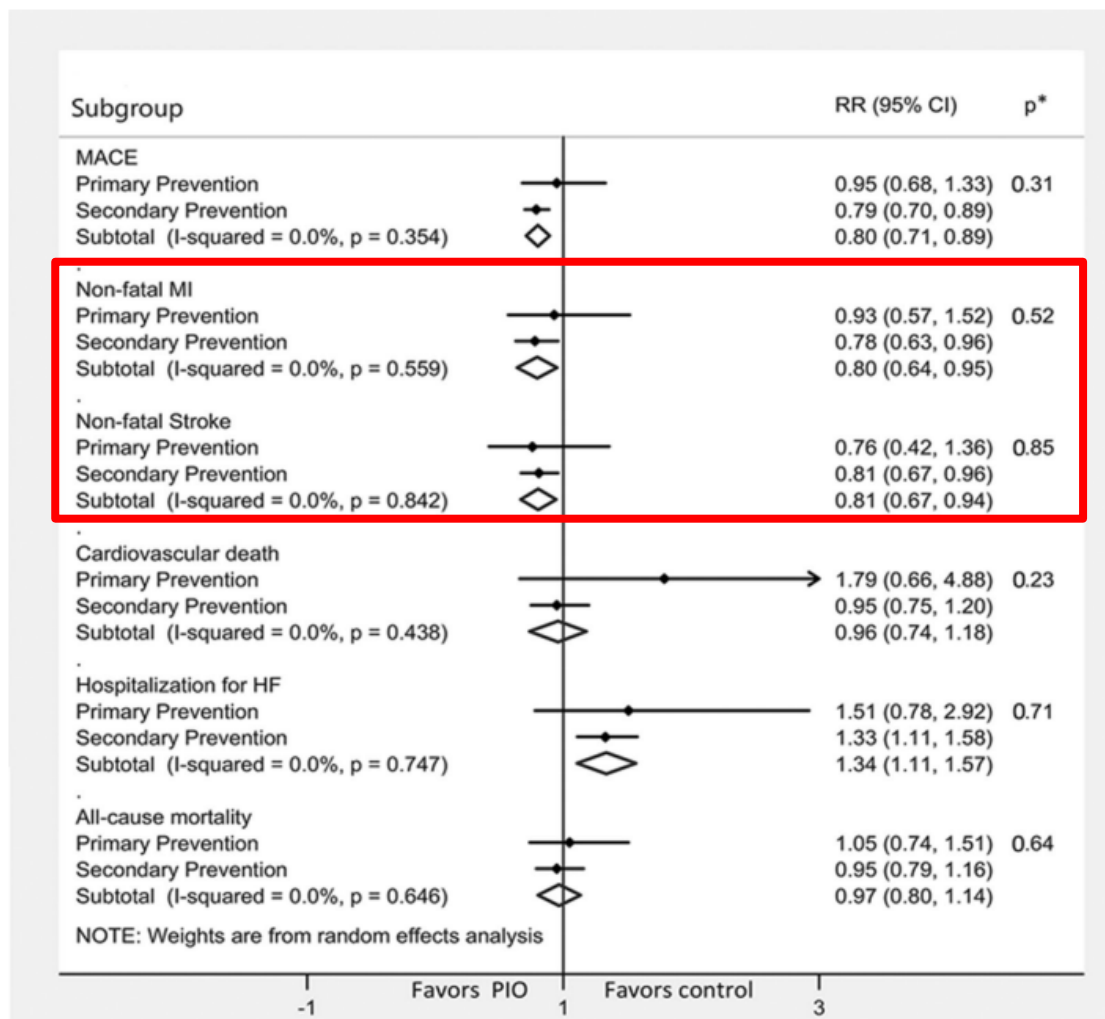


Net effects in combination therapy with SGLT2i in T2DM

	MET + SGLT2i						
	MET	SGLT2i	+GLP-1RA	+DPP-4i	+TZD	+SU	+Insulin
Insulin secretion	=	↓	↑	↑	↓	↑	↓
Glucagon secretion	↓	↑	=*	=	↑?	↓	↓
HGP	↓	↑	↑*	↑	↑	↓?	↓
Insulin sensitivity	↑	↑	↑↑	↑/↑↑	↑↑	↑	↑
Body weight	=/↓	↓	↓↓*	↓*	↑*	↓*	=*
Food intake	=/↓	↑	↓	↑?	↑?	↑?	↑?
SBP	=	↓	↓↓*	↓*	↓↓*	↓/=*	↓*
HDL/LDL ratio	=	=	↓*	=*	=/↑*	= *	=/↑*
Diuresis (osmotic and natriuretic)	=?	↑	↑↑	↑↑	↑/=	↑?	↑/=
Cardiovascular events	=	↓	↓↓	↓	↓	↓?	↓?
HF events	=	↓	↓	↓/=	↓/=	↓?	↓?
New or worsening of nephropathy	=?	↓	↓↓	↓	↓	↓?	↓?

MET, metformin; SU, sulfonylurea derivative; TZD, thiazolidinedione; =, no effect; ↑, an increased effect; ↓, a decreased effect; ↑↑ or ↓↓, a stronger net effect than SGLT2i on top of metformin alone; ?, unstudied single-drug effects. All combined effects are expected effects based on single-drug effects, except for *, which are demonstrated net effects in combination studies.

CV benefit of Pioglitazone

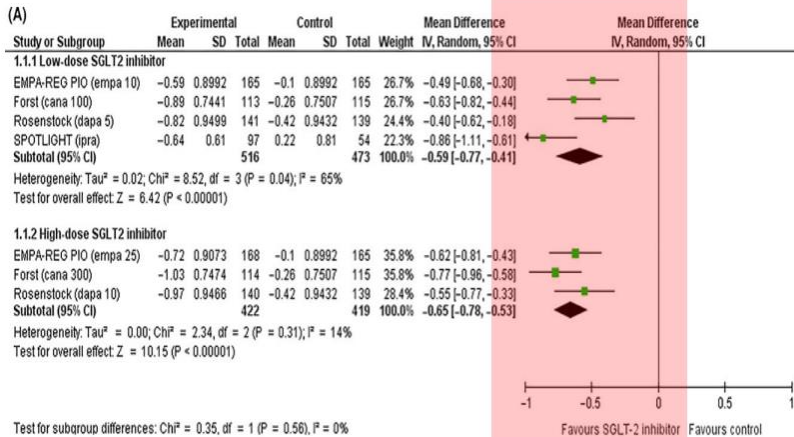


Benefits of SGLT2i plus TZD

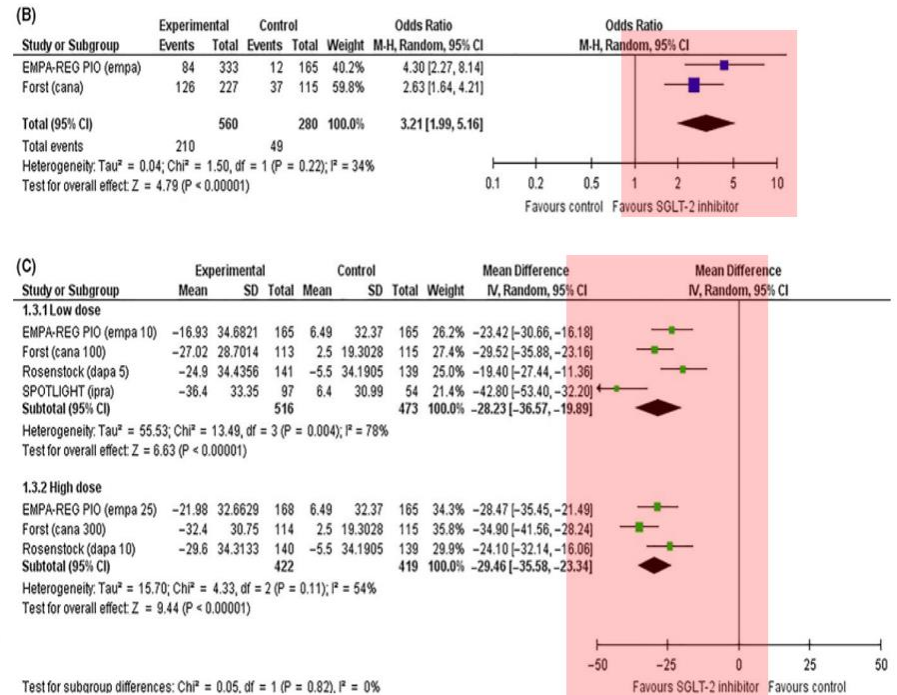
Physiologic effects		SGLT-2i	TZD	combination
Pathophysiology	Insulin secretion	↔	↔	↔
	Glucagon secretion	↑	↔	↑
	HGP	↑	↔	↑
	Insulin sensitivity	↑	↑	↑↑
Pleiotropic	Body weight	↓	↑	↔ or ↓
	Food intake	↔↑	↔	↔↑
	Blood pressure	↓	↔	↓
	Lipid profile	↓	↓	↓↓
Cardio-renal	CV benefit	↑	↑	↑↑
	HF benefit	↑	↓	↔
	Renal benefit	↑	↔	↑
Side effect	Hypoglycemia	↓	↓	↓↓
	Edema	↓	↑	↔

Benefits of SGLT2i plus TZD: HbA1c & FPG

HbA1c reduction

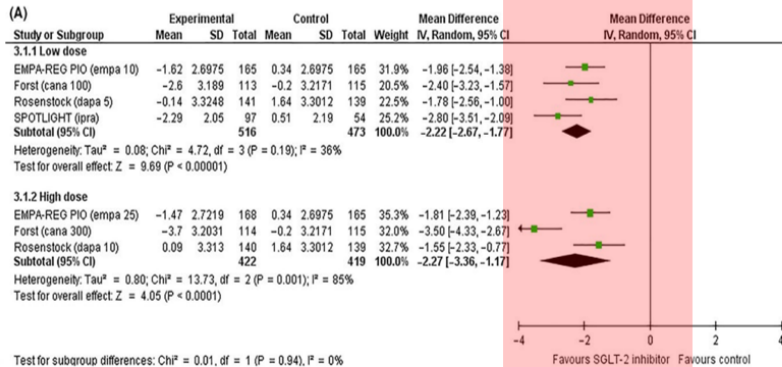


Fasting glucose

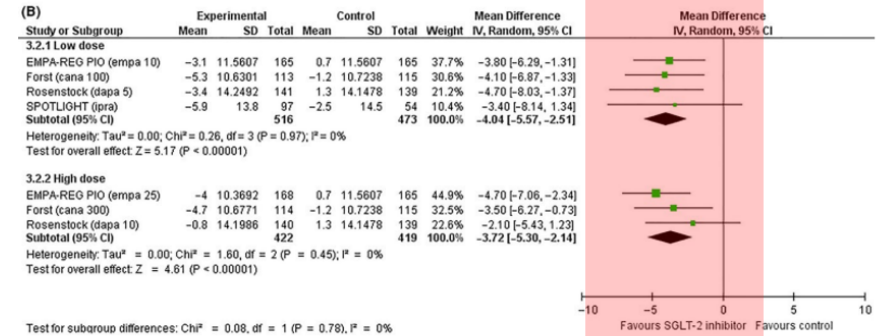


Benefits of SGLT2i plus TZD: weight & BP

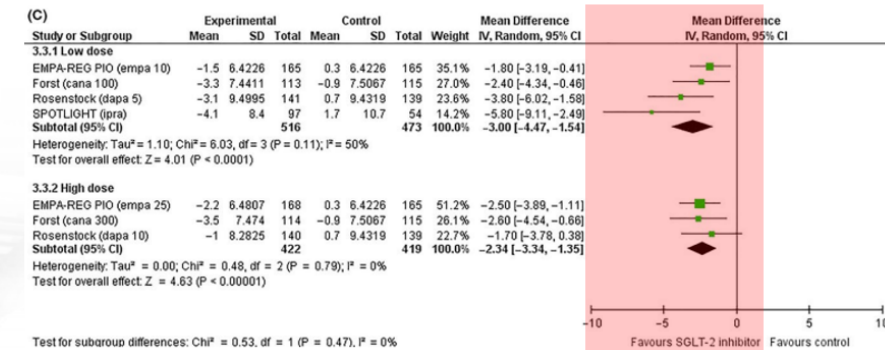
Body weight change



Systolic BP change

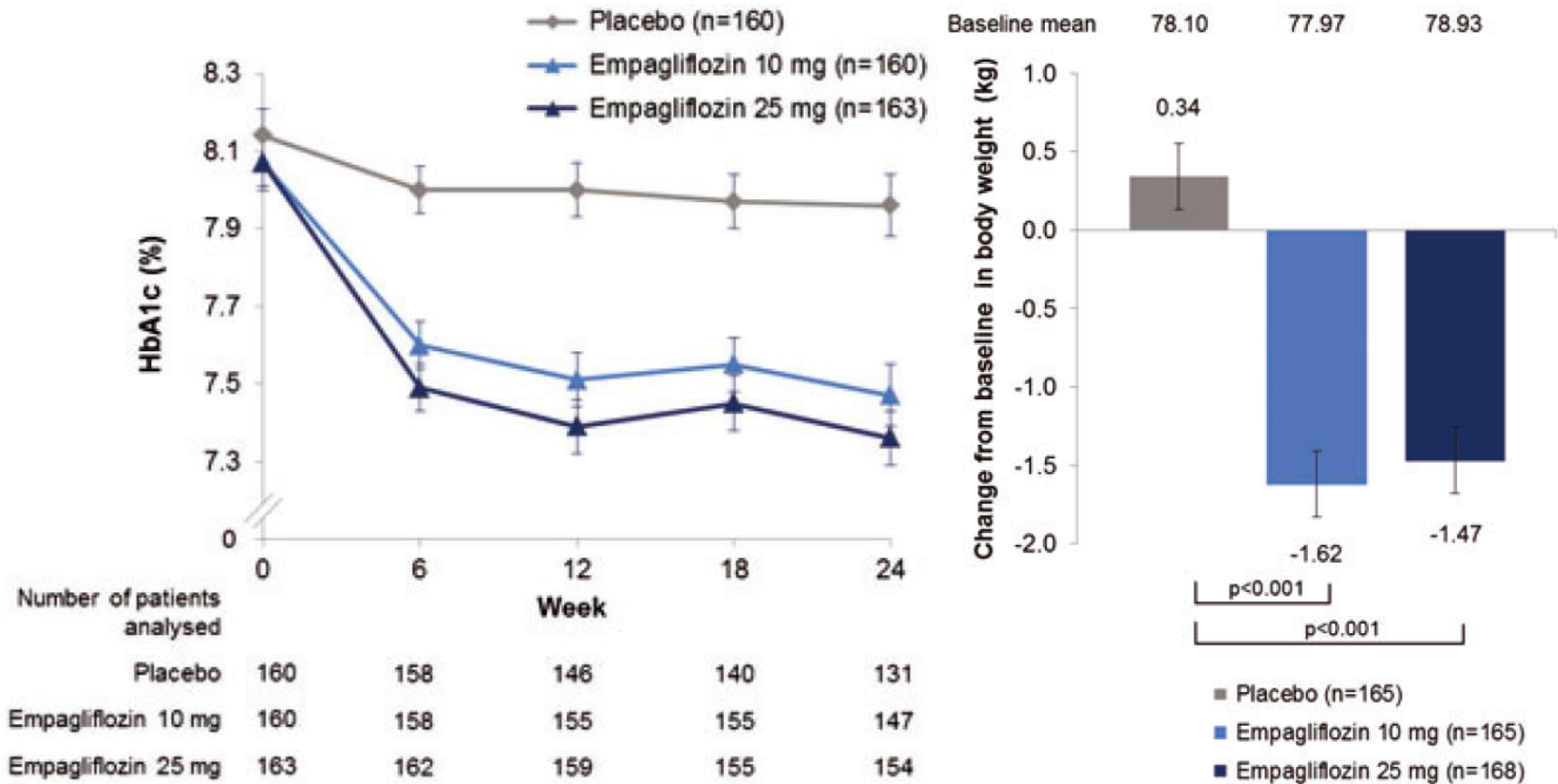


Dystolic BP change

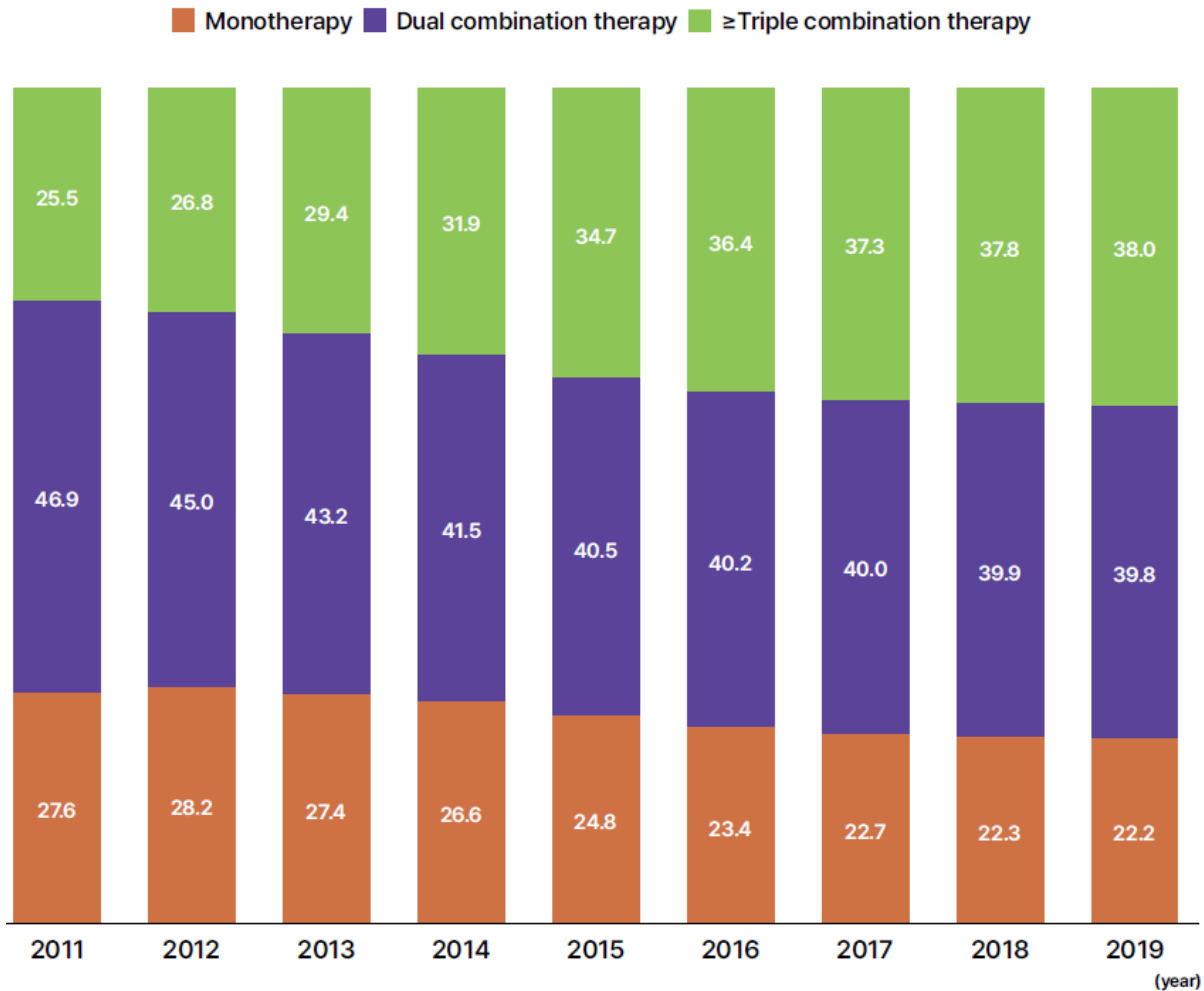


TZD and SGLT2i

Metformin with Pioglitazone + Empagliflozin



Status of Oral Combination Therapy



당뇨병 3제 병용 시장 확대

UPDATED. 2024-03-11 16:17 (월)

MEDICAL Observer

홈 > 제약 > 제약바이오

당뇨병 3제 병용 시장 확대, 누가 웃을까?

신형주 기자 | 입력 2024.03.11 06:02 | 수정 2024.03.11 10:06 | 댓글 0



슈가트리·다파시타엠·실다파엠·듀비메트에스 등 경쟁
LG화학 제미다파에 SGLT-2i 더한 3제 복합제 개발 검토 중

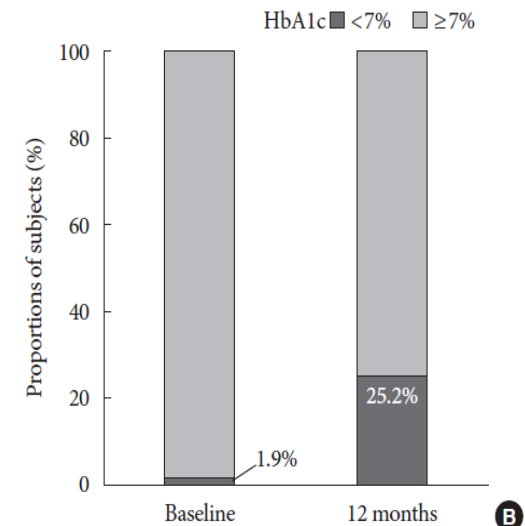
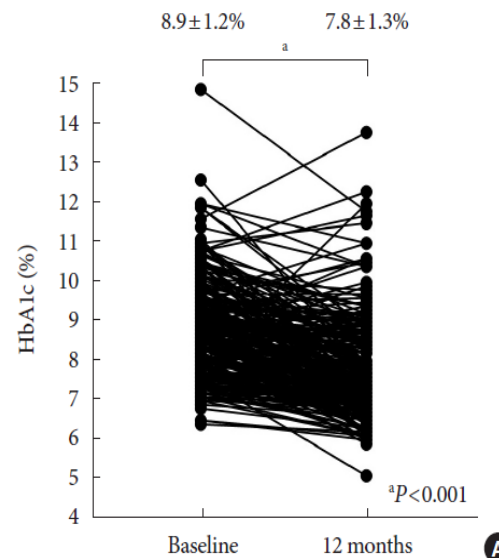


Quadruple OHA in T2DM

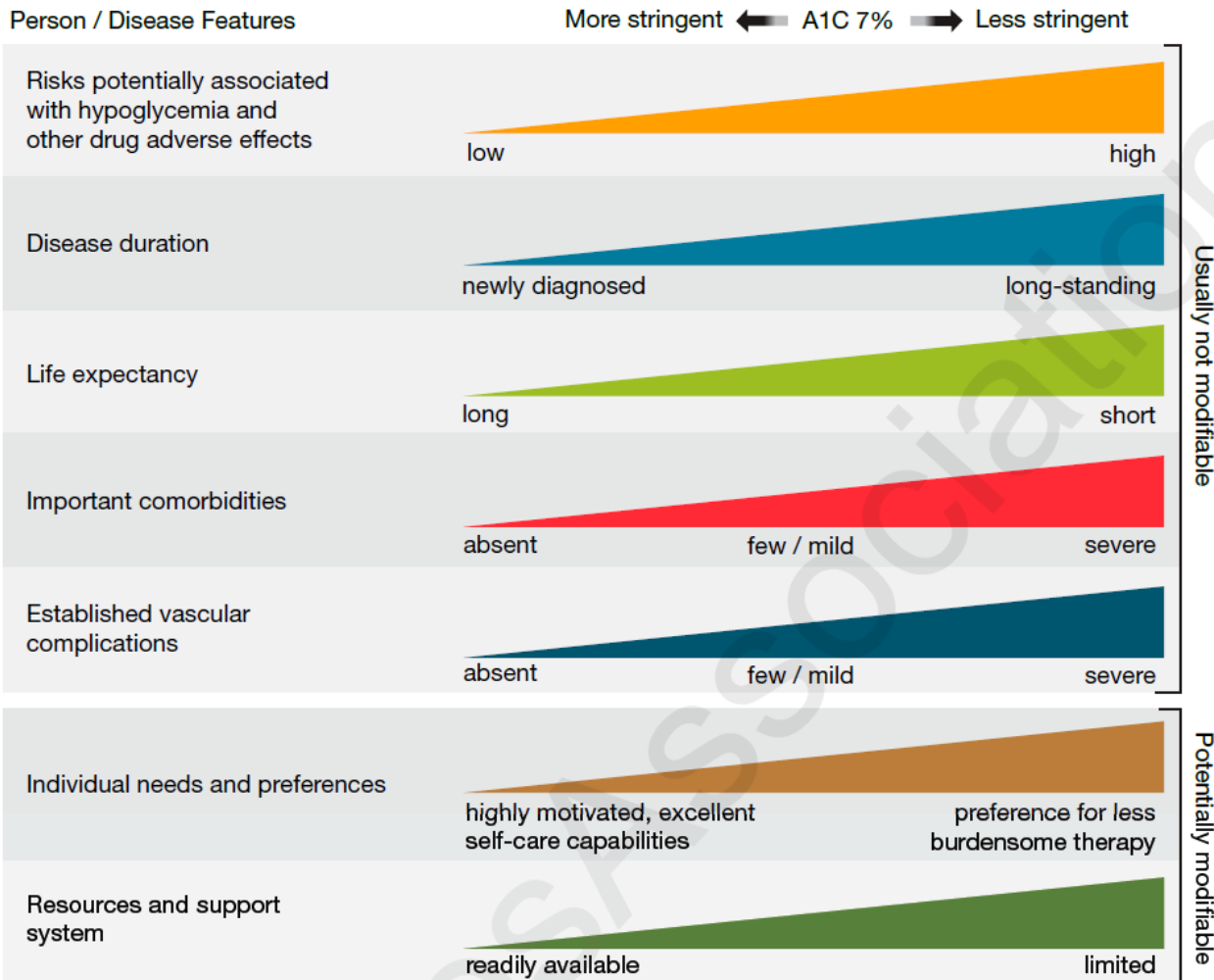
Table 2. Prescription status of all participants at baseline

Variable	Value
The composition of prior triple combination at baseline	
Metformin	347 (97.1)
Sulfonylurea or glinide	317 (88.8)
DPP4 inhibitor	286 (80.1)
Thiazolidinedione	77 (21.6)
SGLT2 inhibitor	26 (7.3)
α -Glucosidase inhibitor	18 (5.0)
OHAs newly added as quadruple combination	
Thiazolidinedione	202 (55.2)
SGLT2 inhibitor	83 (22.7)
DPP4 inhibitor	47 (12.8)
Sulfonylurea or glinide	21 (5.7)
α -Glucosidase inhibitor	10 (3.3)
Metformin	1 (0.3)
Antihypertensive agents at baseline	
ACE inhibitors	23 (6.4)
Angiotensin receptor blocker	166 (46.5)
Calcium channel blocker	89 (24.9)
β -Blocker	47 (13.2)
Nitrate	3 (0.8)
Diuretics	23 (6.4)
Lipid lowering agents at baseline	
	280 (78.4)
Antiplatelet agents at baseline	
	152 (42.6)

Δ HbA1c -1.1%



Patient-Centered Approach



당뇨병 약제 급여 변경 (23. 5.1 ~)

구분	조건		급여 가능한 조합	
			기존	변경 (23년 4월 1일)
단독 요법	HbA1c 6.5% ↑ 공복혈당 126mg/dl ↑		Metformin (불가시 SU)	좌동
2제 요법	단독 요법 후 (2~4개월 이상)	HbA1c 7.0% ↑ 공복혈당 130mg/dl ↑ 식후혈당 180mg/dl ↑	Met+DPP4i Met+SGLT2i Met+TZD Met+SU	좌동
	최초진단	HbA1c 7.5% ↑		추가 SU+SGLT2i
3제 요법	2제 요법 후 (2~4개월 이상) HbA1c 7.0% ↑		Met+DPP4i+SU Met+DPP4i+TZD Met+SGLT2i+SU	좌동 추가 Met+SGLT2i+DPP4i Met+SGLT2i+TZD (단, Ertugliflozin+TZD 제외)

Better HbA1c Reduction in FDC

The meta-analysis revealed a significantly greater HbA1c reduction with FDC than CDT.

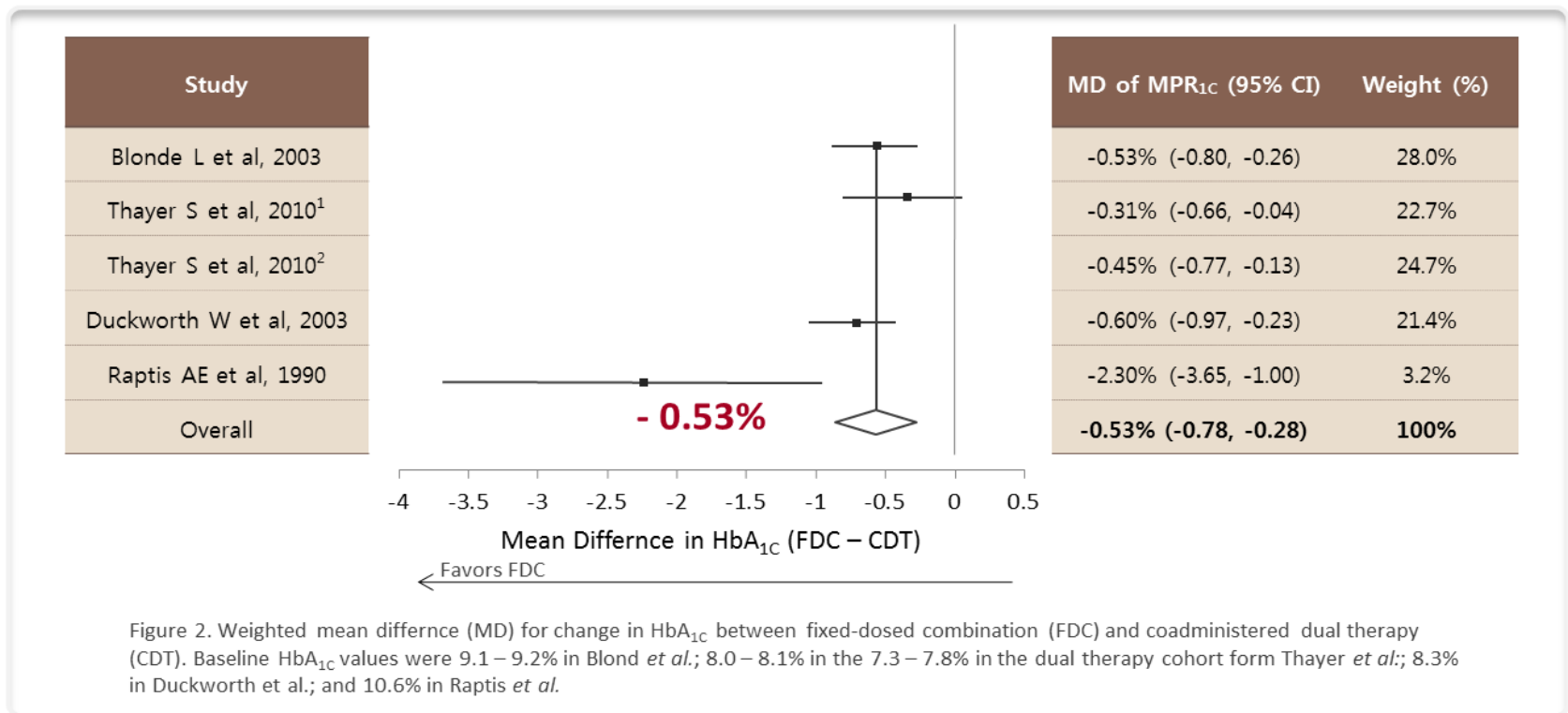


Figure 2. Weighted mean difference (MD) for change in HbA_{1c} between fixed-dosed combination (FDC) and coadministered dual therapy (CDT). Baseline HbA_{1c} values were 9.1–9.2% in Blonde *et al.*; 8.0–8.1% in the 7.3–7.8% in the dual therapy cohort from Thayer *et al.*; 8.3% in Duckworth *et al.*; and 10.6% in Raptis *et al.*

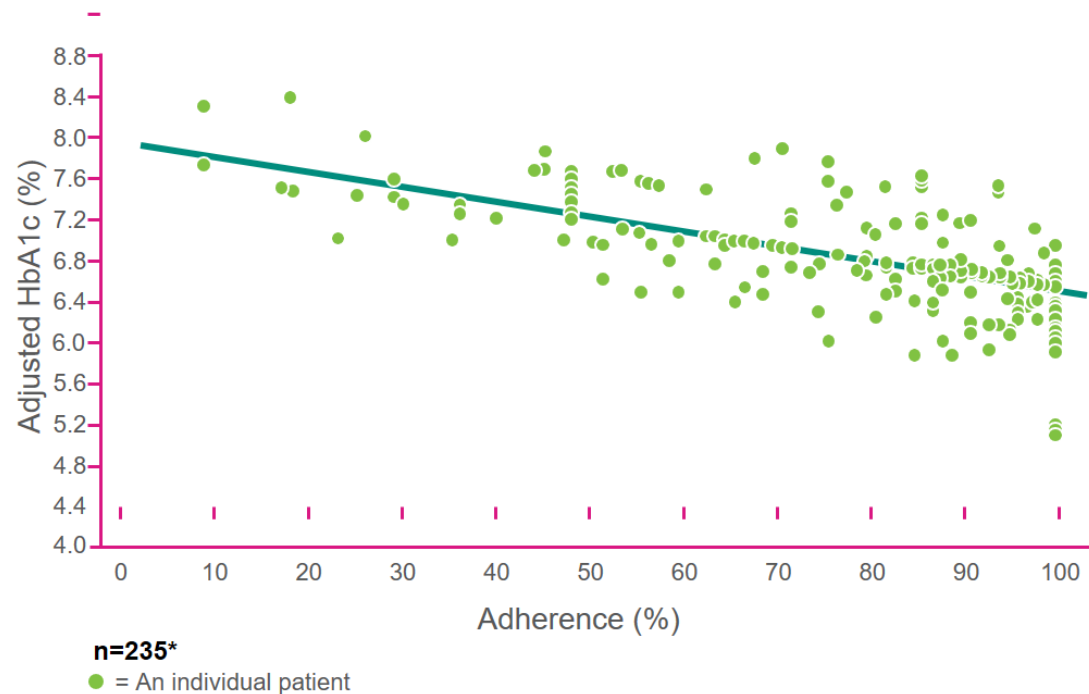
FDC: Fixed dose combination, CDT: Coadministration dual therapy

Improving Adherence & Glycemic control

- A 10% increase in concordance with oral glucose-lowering agents was associated with a 0.1% decrease in HbA1c.

Adherence to oral glucose-lowering agents is associated with lower HbA1c levels

- May be associated with reductions in CV and microvascular complications



주요수정내용 (1)

1) 당뇨병 선별검사: 최근 40세 이하 젊은 성인의 당뇨병전단계, 당뇨병 유병률 및 비만과 복부비만 유병률이 증가함에 따라 기존의 당뇨병 선별기준 (40세 이상 성인 및 위험인자가 있는 30세 이상 성인)의 변경 필요성이 제시되었으며 국민건강영양조사(2016-2020) 및 국민건강보험공단 표본코호트(2012-2017) 데이터를 활용한 단면연구를 통해 **35세 이상 성인과 위험인자가 있는 19세 이상 모든 성인에서 당뇨병 선별검사를 권고**하는 것으로 변경하였고, 2형당뇨병의 위험인자에 **복부비만** 기준을 추가함.

당뇨병 성인에게서 혈당조절 목표: 혈당조절 모니터링 방법으로 연속혈당측정 사용이 광범위하게 권고됨에 따라 **연속혈당측정장치의 지표를 혈당조절 목표에 추가**함.

2) 혈당조절의 모니터링 및 평가: 당화혈색소와 자기혈당모니터링 이외에 1형 당뇨병 성인과 **다회인슐린주사요법으로 치료하는 2형당뇨병 성인에서 실시간 연속혈당측정장치의 사용을 권고**함.

3) 의학영양요법: 장기적인 이득이 입증된 지중해식, 채식, 저지방, DASH, 저탄수화물식사는 개별화한 목표와 선호에 따라 적용할 수 있음을 권고함. 첨가당 섭취를 최소화하기 위해 가당음료 섭취를 줄이도록 권고함.

주요수정내용 (2)

- 4) **운동요법:** 체력적으로 고강도운동을 수행할 수 있는 2형당뇨병 환자가 충분한 운동시간을 확보할 수 없을 경우, 짧은 시간이라도 **고강도 인터벌운동**을 권고함. 앉아서 생활하는 시간을 최소화하고, **한번에 오래 앉아있지 않도록** 권고함.
- 5) **2형당뇨병의 약물치료:** 새로 발표된 SGLT2억제제와 GLP1수용체작용제의 임상연구를 기반으로 심부전이나 만성신장질환이 있는 당뇨병 환자에서 **당화혈색소 수치와 무관하게** SGLT2억제제의 우선 사용을 권고하고 금기나 부작용이 없는 한 유지하도록 함. **주사제 기반의 병용요법을 고려할 때 기저인슐린보다 GLP-1수용체작용제를 우선 권고함.** GLP-1수용체작용제 또는 기저인슐린 단독으로 목표혈당에 도달하지 못할 경우 두 약제를 병용할 수 있도록 권고함.
- 6) **비만 관리:** 2형당뇨병 환자에서 장기사용이 가능한 항비만약제를 정리하여 기술함.
- 7) **고혈압 관리:** 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에게 가정혈압 측정을 권고함. 심혈관질환이 없고 심혈관질환 위험인자를 동반하지 않은 당뇨병 환자의 **혈압조절 목표를 140/90 mm Hg 미만**으로 권고함. 심혈관질환이 있거나 표적 장기손상 또는 심혈관질환 위험인자를 동반한 당뇨병 환자의 혈압조절 목표는 130/80 mm Hg 미만으로 권고함.

주요수정내용 (3)

9) 지질 관리: LDL콜레스테롤의 조절목표를 결정하기 위해 심혈관질환 및 표적 장기손상(알부민뇨, 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만, 망막병증, 신경병증, 좌심실비대증)을 포함한 동반질환, 주요 심혈관질환 위험인자 (연령, 관상동맥질환 조기발병 가족력, 고혈압, 흡연, HDL콜레스테롤 40 mg/dL 미만), 당뇨병 유병기간을 먼저 파악하도록 함. 심혈관질환을 동반한 경우 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소하도록 권고함. 유병기간이 10년 이상이거나 주요 심혈관질환 위험인자 또는 표적장기손상을 동반한 경우 LDL 콜레스테롤 농도를 70 mg/dL 미만으로 조절하고, 특히 표적 장기손상이나 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자를 동반한 경우 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만으로 조절할 수 있도록 함. 당뇨병 유병기간이 10년 미만이고 주요 심혈관질환 위험인자를 동반하지 않은 경우 LDL 콜레스테롤 농도를 100 mg/dL 미만으로 조절하도록 함.

10) 저혈당 관리: 중증저혈당이 반복적으로 발생하는 환자에서 실시간연속혈당측정장치 사용을 권고함. 저혈당무감지증이 의심되는 환자에서 검증된 도구를 사용하여 저혈당무감지증을 평가하도록 권고함.

주요수정내용 (4)

- 14) 당뇨병과 임신:** 임신당뇨병이 있었던 산모의 추적관찰에 대해 권고함. 출산 후 4-12주에 75 g 경구포도당내성검사를 시행하고, 이후에도 1-3년 간격으로 당뇨병 및 당뇨병전단계 발생 여부를 스크리닝 하도록 함. 임신당뇨병이 있었던 산모에서 출산 후 대사위험요인을 개선시키기 위해 체중조절 및 수유를 권고함.
- 15) 노인당뇨병:** 1형당뇨병 노인에게도 저혈당을 줄이기 위해 연속혈당측정을 권고함. 다회인슐린주사치료를 하는 2형당뇨병 노인도 혈당조절을 향상시키고 혈당변동성을 줄이기 위해 연속혈당측정을 고려하도록 함.
- 16) 소아청소년의 2형당뇨병 관리:** 12세 이상의 2형당뇨병 소아청소년에서 2단계 이상의 비만(체질량지수 95백분위수의 120%)이 동반되었을 경우, 리라글루티드를 권고함.
- 17) 비알코올지방간질환:** 체질량지수 30 kg/m² 이상 비만을 동반한 2형당뇨병 성인환자에서 비알코올지방간질환의 치료로 비만수술을 사용할 수 있음.
- 19) 백신접종:** 권고하는 백신의 종류는 동일하나, 최근 개발 중인 고면역원성 인플루엔자백신, 15가와 20가 폐렴사슬알균백신, COVID-19 백신, 새로 출시된 재조합대상포진백신 등에 대한 기술이 추가됨.

주요수정내용 (5)

18) 연속혈당측정과 인슐린펌프: 인슐린주사요법을 하는 2형당뇨병 성인에서도 혈당 조절을 위해 실시간연속혈당측정장치의 상용을 권고함. 인슐린주사요법을 하는 당뇨병 성인 중 실시간 연속혈당측정장치를 상시적으로 사용하는 것은 불가능하거나 원치 않는 경우, 또는 비인슐린 치료만 사용하는 2형당뇨병 성인은 실시간 연속혈당측정의 주기적 사용도 가능함. 자동인슐린주입기기 (automated insulin delivery)를 안전하게 사용이 가능한 모든 1형당뇨병 성인에게는 저혈당 위험과 당화혈색소를 모두 낮추기 위해 자동인슐린주입기기를 권장함. 자동인슐린주입기거나 센서강화인슐린펌프를 사용할 수 없거나 원치 않는 1형당뇨병 성인, 다회인슐린주사로 혈당이 조절되지 않는 2형당뇨병 성인에서 다회인슐린주사와 인슐린펌프의 선택은 각 개인의 선호도와 의료환경, 사회경제적 환경을 고려해 개별화하도록 함.

Lastly

마지막으로 약물 선택에서 매우 중요하지만 간과하기 쉬운 부분 중 하나는 환자에게 충분한 정보를 제공하며 **공유의사결정(shared-decision making)**을 하는 것이다. 보고에 따라 차이는 있지만, 당뇨병 환자의 거의 절반에서 치료에 대한 불충분한 순응도를 보이며, 이로 인해 혈당 및 심혈관질환 위험인자 조절이 목표 수준에 도달하지 못하고, 나아가 당뇨병합병증, 사망률, 입원 및 의료비용 발생이 증가한다. 환자 치료에 대한 순응도에 영향을 주는 인자로는 환자가 생각하는 약물효능 부족, 저혈당에 대한 두려움, 치료 복잡성, 약물부작용 및 비용 등으로 알려져 있으며, 약물의 종류에 따라서도 차이가 난다고 보고되었다. 환자를 치료의 중심에 두고, 환자의 동반질환, 환자의 특정치료에 대한 선호도 혹은 장벽을 파악하고 인정하는 것이 필요하다

Conclusions

대한당뇨병학회와 함께 하는 당뇨병 관리



당화혈색소(A1C) < 6.5%

공복혈당 80-130 mg/dL
식후 2시간 혈당 < 180 mg/dL



고혈압, 고지혈증

수축기/이완기 혈압 < 140/90 mm Hg*
저밀도 콜레스테롤 < 100 mg/dL*



**망막합병증, 콩팥합병증,
신경합병증**

당뇨병의 정석 (구독자 15.5만명)



당뇨병 위험군 2000만, 누구나 당뇨병에 걸릴 수 있다!
대한당뇨병학회가 알려주는 최고의 당뇨병 바이블

대한당뇨병학회
공식 유튜브 첫 책

13만 구독자,
누적 1300만 뷰

당뇨병 최신
연구 정보 수록

비타복스



당뇨인들의 건강을 위해 대한민국 학회 최초로 당뇨병학회가 해냈습니다!! | 당뇨인 필수 채널

당뇨병의 정석
구독자 12.4만명

61 | 공유 | 저장

https://www.youtube.com/@diabetes_KDA

2022년, 2023년 새로 발표된 진료지침



한의학표준임상진료지침 골다공증

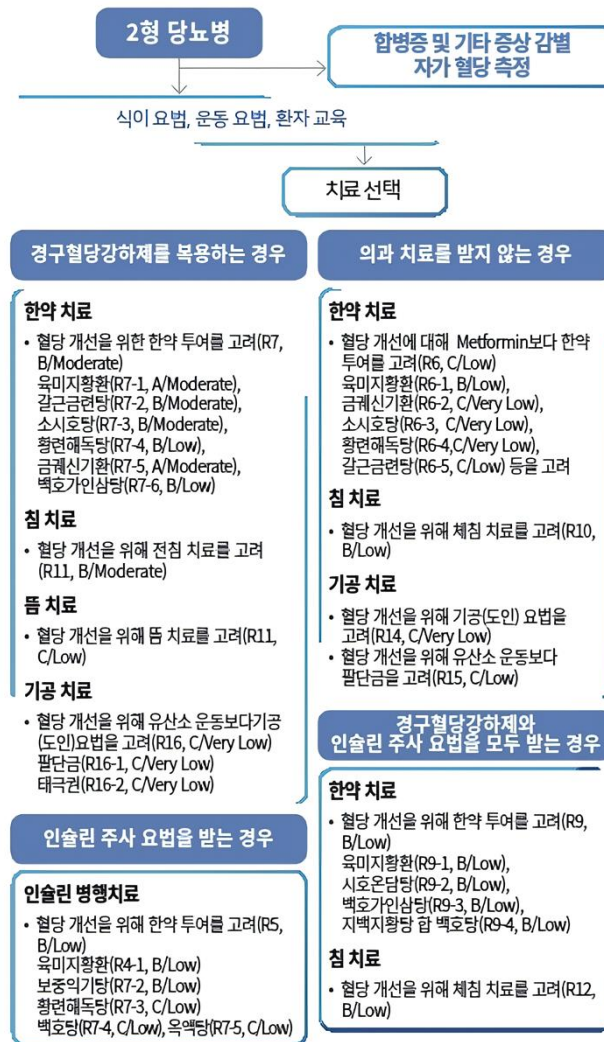
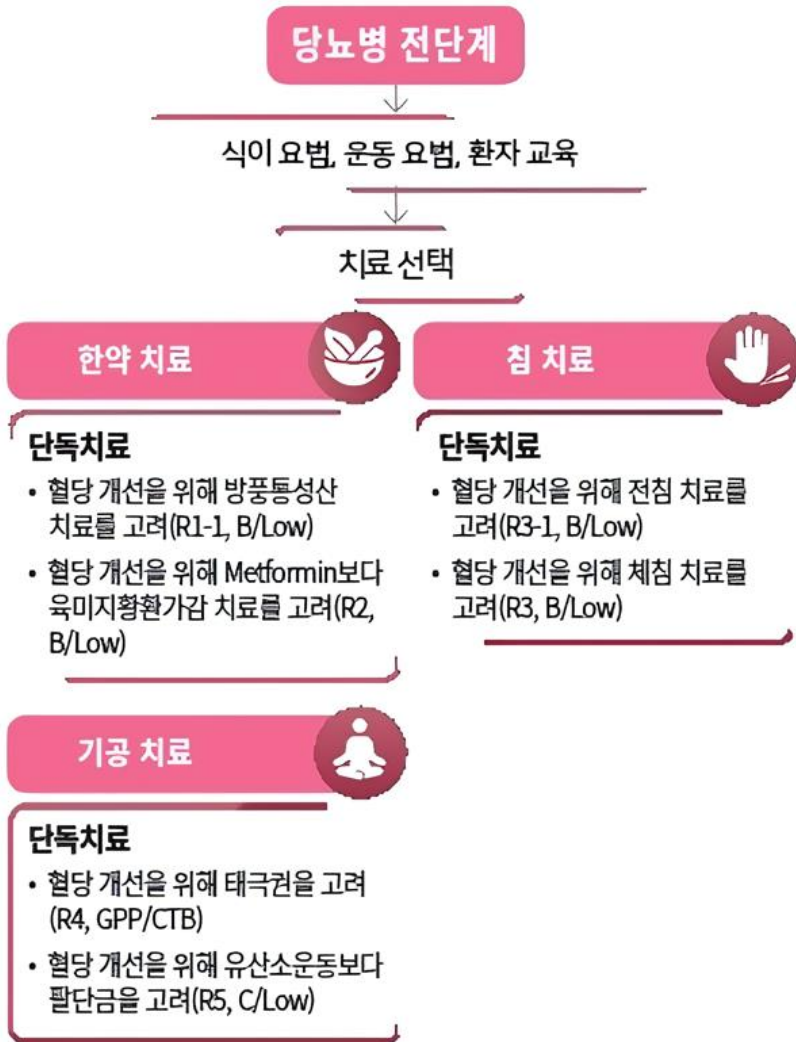
Clinical Practice Guideline of Korean Medicine
Osteoporosis



한의학표준임상진료지침 2형 당뇨병

Clinical Practice Guideline of Korean Medicine
Type 2 Diabetes Mellitus

“2형 당뇨병 치료와 관리, 한의사와 함께 하세요”



한의표준임상진료지침-고혈압

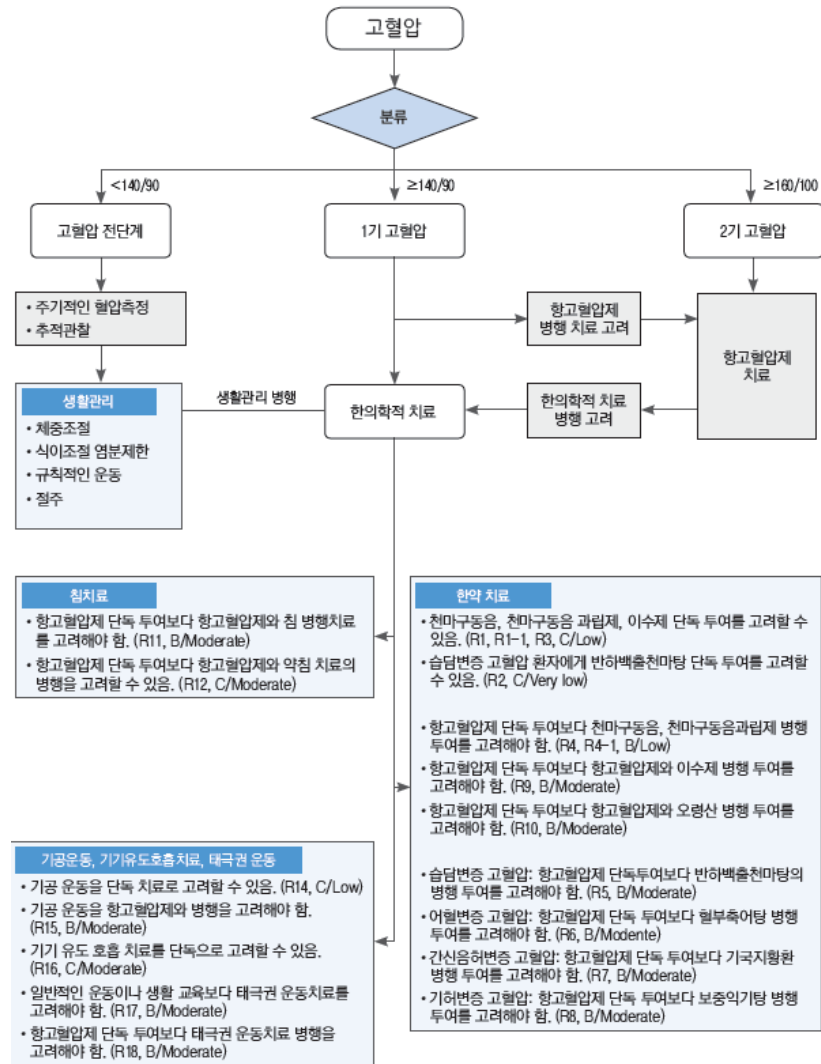
한의표준임상진료지침

고혈압 Hypertension



Clinical Practice Guideline
of Korean Medicine

보건복지부 한의약선도기술개발사업
한의표준임상진료지침 개발사업단



국가한의임상정보포털 진료지침DB

개발완료	금연 한의표준임상진료지침	Z720,F171	대한침구의학회	대한민국	한의학혁신기술개발사업	2023-07
개발완료	위암 한의표준임상진료지침	C16	대한암한의학회	대한민국	한의학혁신기술개발사업	2023-07
개발완료	손목터널증후군 한의표준임상진료지침	G56,G56.0	한방재활의학과학회	대한민국	한의학혁신기술개발사업	2023-05
개발완료	변형성배병증(척추측만증) 한의표준임상진료지침	M41	대한침구의학회	대한민국	한의학혁신기술개발사업	2023-05
개발완료	2형당뇨병 한의표준임상진료지침	E11.9,R73.0	대한한방내과학회	대한민국	한의학혁신기술개발사업	2023-05
개발완료	치매의 행동심리증상(BPSD) 관리에서 한의 인력 활용을 위한 근거기반 정보교류 매뉴얼(안)	F01,F02	대한한방신경정신과학회	대한민국	기타	2022-10
개발완료	사상체질병증 한의표준임상진료지침	U95,U98	사상체질의학회	대한민국	한의학혁신기술개발사업	2022-06
개발완료	긴장성 두통 한의표준임상진료지침	G44.2	대한침구의학회	대한민국	한의학혁신기술개발사업	2022-06
개발완료	통풍 한의표준임상진료지침	M10	대한침구의학회	대한민국	한의학혁신기술개발사업	2022-06