

Korean Society for Health Promotion and Disease Prevention

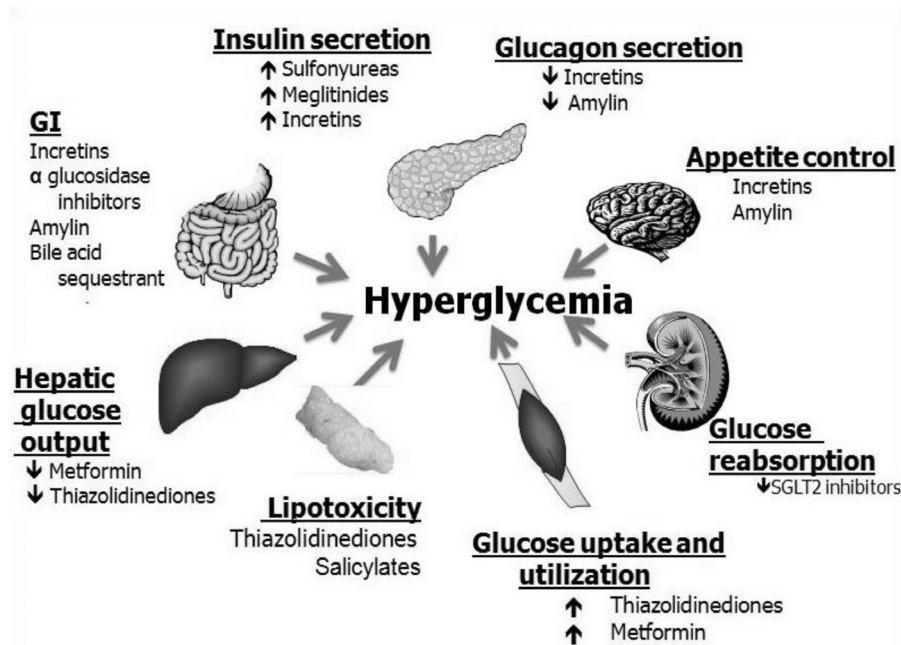
2020년 대한임상건강증진학회 동계학술대회

2020. 12. 6 (일)

경구 혈당 강하제

이 준 형 (인제의대)





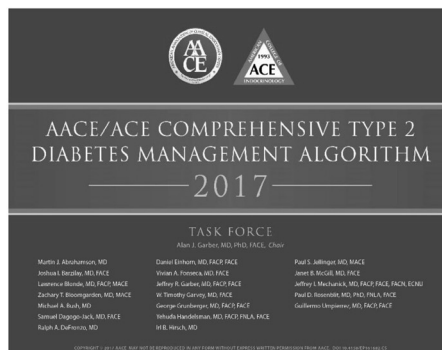
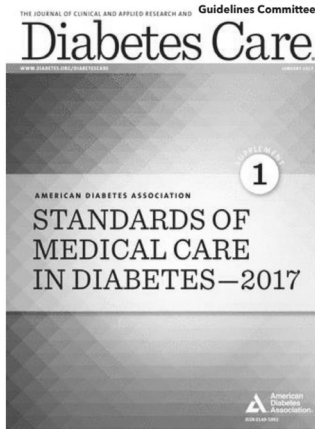
2017년

ACP American College of Physicians®
Leading Internal Medicine. Improving Lives

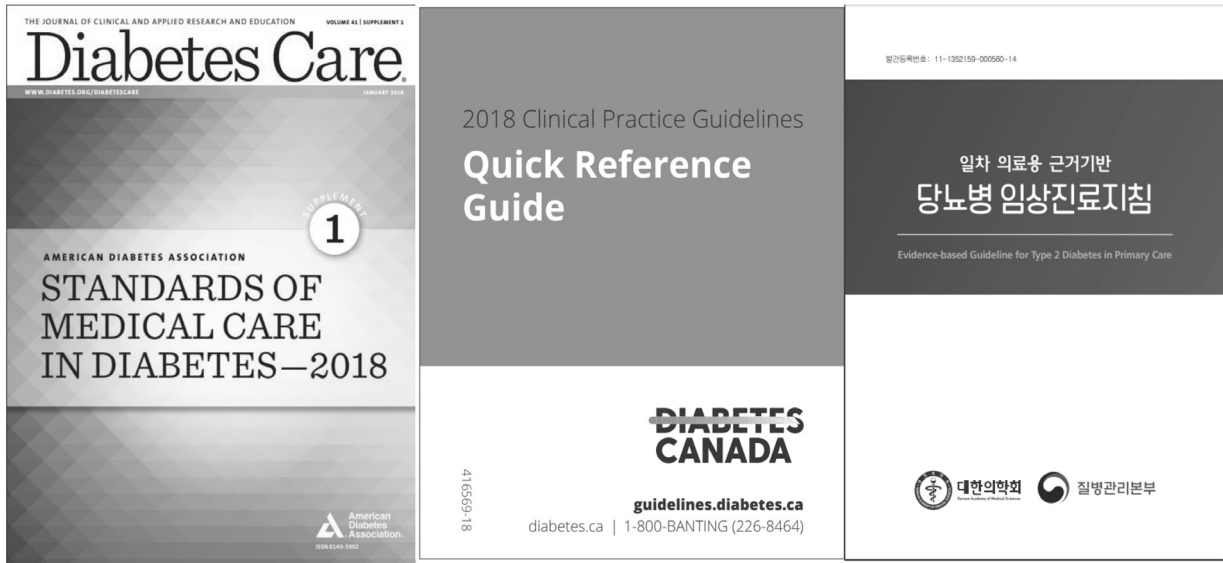
CLINICAL GUIDELINE

Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians

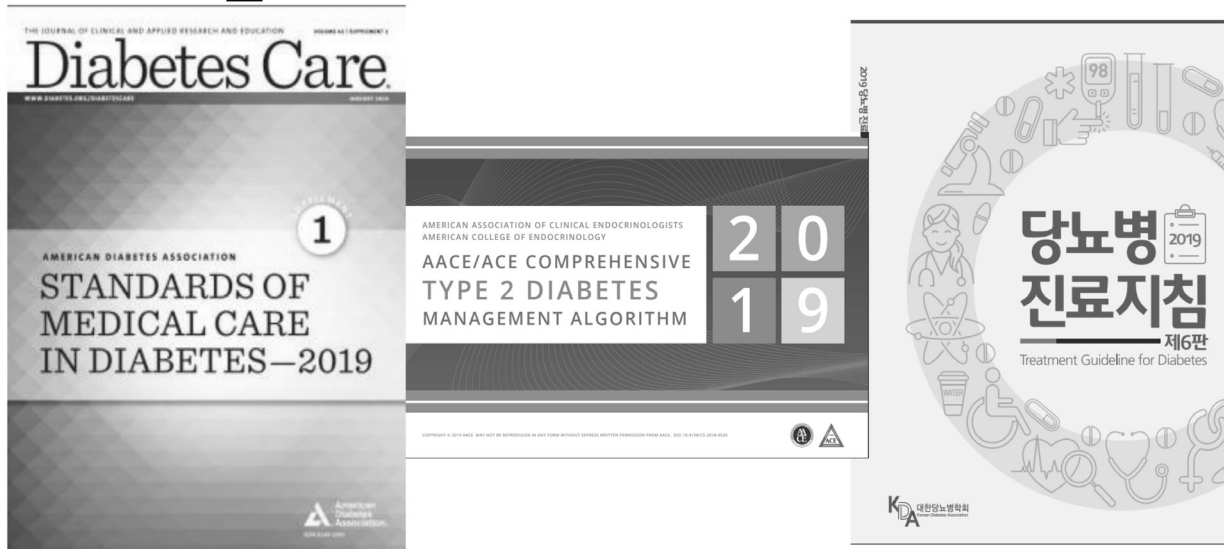
Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Michael J. Barry, MD; Linda L. Humphrey, MD, MPH; and Mary Ann Forciea, MD; for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians*



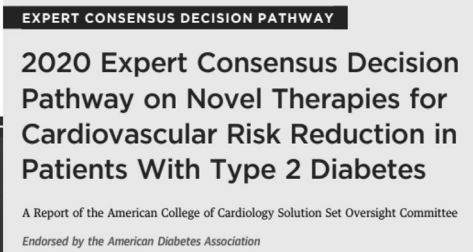
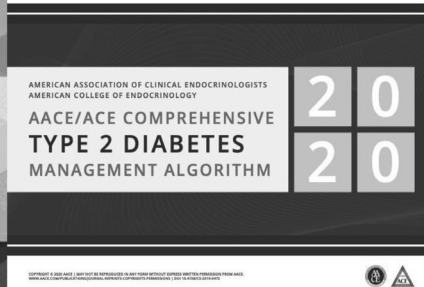
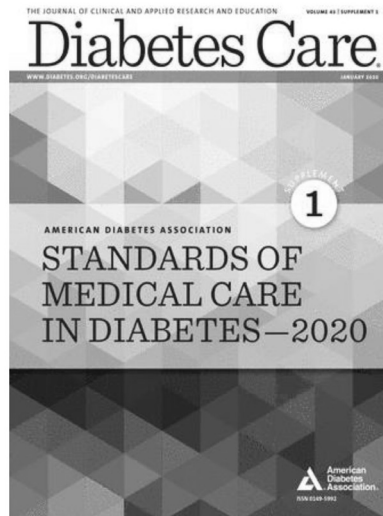
2018년



2019년



2020

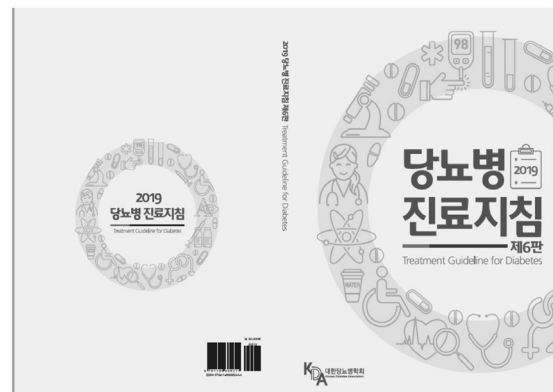


CVOT(Cardiovascular Outcomes Trial)

	DPP-4 억제제	GLP-1 유사체	SGLT-2 억제제
연구	SAVOR TIME 53(saxagliptin) EXAMINE(alogliptine) TECOS(sitagliptin) CAROLINA(linagliptin) CARMELINA(linagliptin)	ELIXA(lixisenatide) EXSCCEL(exenatide) SUSTAIN-6(semaglutide) PIONEER-6(semaglutide) LEADER(liraglutide) REWIND(dulaglutide) HARMONY(albiglutide)	EMPA-REG OUTCOME(empagliflozin) CREDENCE(canagliflozin) CANVAS, CNNVAS-R(canagliflozin) DECLARE(dapagliflozin) DAPA-HF(dapagliflozin) VERTIS CV(ertugliflozin)
Good	주요 CV사건 증가(-) 만성심부전 안정성(특정)	주요 CV사건 증가(-) 주요 CV 사건 감소 +- 체중감소 다양한 단계의 당뇨에 효과 입증	주요 CV사건 증가(-) 주요 CV 사건 감소 +- (계열효과) 신질환 진행 감소 심부전 입원 감소
Bad	심부전 안정성?	Risk of thyroid C-cell tumors?	DKA 증가

최신 당뇨 진료지침

- 2019 당뇨병 진료지침, KDA
- Standards of Medical Care in Diabetes 2020, ADA
- AACE/ACE Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm 2020
- 당뇨병용제 급여기준 2018



2019 당뇨병 진료지침

대한당뇨병학회
2019.5

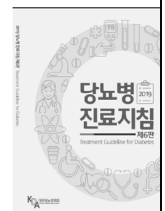
Diagnosis of diabetes



• 당뇨병의 진단기준 *

- 1) 당화혈색소 6.5% 이상 또는
 - 2) 8시간 이상 공복혈장포도당 126 mg/dL 이상 또는
 - 3) 75 g 경구당부하 후 2시간 혈장포도당 200 mg/dL 이상 또는
 - 4) 당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소)이 있으면서 무작위 혈장포도당 200 mg/dL 이상
- 당뇨병전단계(당뇨병 고위험군)
 - 1) 공복혈당장애는 공복혈장포도당 100 -125 mg/dL로 정의한다.
 - 2) 내당능장애는 75 g 경구당부하 후 2시간 혈장포도당 140 -199 mg/dL로 정의한다.
 - 3) 당화혈색소 5.7- 6.4%에 해당하는 경우 당뇨병전단계(당뇨병 고위험군)로 정의한다.
 - 당화혈색소는 표준화된 방법으로 측정해야 한다.
 - * 1), 2), 3)의 경우, 서로 다른 날 검사를 반복해서 확진해야 하지만 같은 날 동시에 두 가지 이상 기준을 만족한다면 바로 확진할 수 있다.

Glycemic targets



1. 미세혈관 또는 대혈관합병증 발생의 위험을 낮추기 위해 적극적으로 혈당조절을 권고한다. [A, I]
2. 제2형 당뇨병환자의 일반적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 6.5% 미만으로 할 것을 권고한다. [B, I] 다만 환자의 상태나 목표의식을 고려하여 개별화해야 한다. [B, IIa]
3. 중증저혈당의 병력 또는 진행된 미세혈관 및 대혈관합병증을 갖고 있거나, 기대여명이 짧거나, 나이가 많은 환자에게는 저혈당 등 부작용 발생 위험을 고려하여 혈당조절 목표를 개별화한다. [B, IIa]
4. 제1형 당뇨병환자의 혈당조절 목표는 당화혈색소 7.0% 미만으로 할 것을 권고한다. [A, I]

Treatment Strategies for Type 2 DM



- 제2형 당뇨병의 치료는 생활습관개선이 기본
 - 일반적인 혈당조절 목표는 당화혈색소 6.5% 미만, 환자에 따라 개별화하여 적용
- 첫 진단 시 HbA1c < 7.5%
 - 생활습관조절과 함께 메트포르민 단독요법
 - 메트포르민의 금기증이나 부작용이 있을 경우, 환자 상태에 따라 다른 계열 약제로 단독요법 사용가능
- 초기 HbA1c \geq 7.5% 이상 or 단독요법으로 3개월 이내 목표에 도달하지 못한 경우
 - 2제 병합요법 고려
 - 메트포르민에 두번째 약제를 병합하는 것이 일반적이나, 환자 상태에 따라 다른 기전을 가진 약제의 병합도 사용할 수 있음.
- 2제 병합요법으로도 3개월 이내 목표에 도달하지 못한 경우 3제 병합요법 시행.
- 약제 선택 시 혈당강하 효능, 저혈당 위험, 체중증가, 심혈관질환 발생 및 국내 임상자료 결과 여부를 우선적으로 고려함.

Oral medication of Type 2 DM



- 1) 당뇨병 진단 초기부터 적극적인 생활습관개선과 적절한 약물치료가 필요하다. [A, I]
- 2) 약제 작용기전, 효능, 부작용, 환자의 특성, 순응도, 비용을 고려해 약제를 선택한다. [E, I]
- 3) 경구약제의 첫 치료법으로 메트포르민 단독요법을 우선적으로 고려하나, 환자 상태에 따라 다른 약제를 선택할 수 있다. [A, I]
- 4) 단독요법으로 혈당조절 목표에 도달하지 못할 경우 작용기전이 다른 약제를 병합한다. [A, I]

Oral medication of Type 2 DM



- 5) 환자의 임상상태에 따라 진단 당시부터 2제 병합요법을 시행할 수 있다. [B, I]
- 6) 병합요법 시 혈당강하 효과, 저혈당 위험, 체중이나 심혈관질환에 대한 효과를 고려해 약제를 선택한다. [E, IIa]
- 7) 죽상경화성 심혈관질환을 동반한 환자에게는 sodium-glucose cotransporter (SGLT)2 억제제 중 심혈관질환 예방효과가 입증된 약제를 우선적으로 고려한다. [A, IIa]
- 8) 혈당조절 목표에 도달하지 못한 경우 생활습관 점검과 약제복용 순응도 확인 후 적극적인 병합이나 증량, 또는 인슐린치료를 고려한다. [E, IIa]

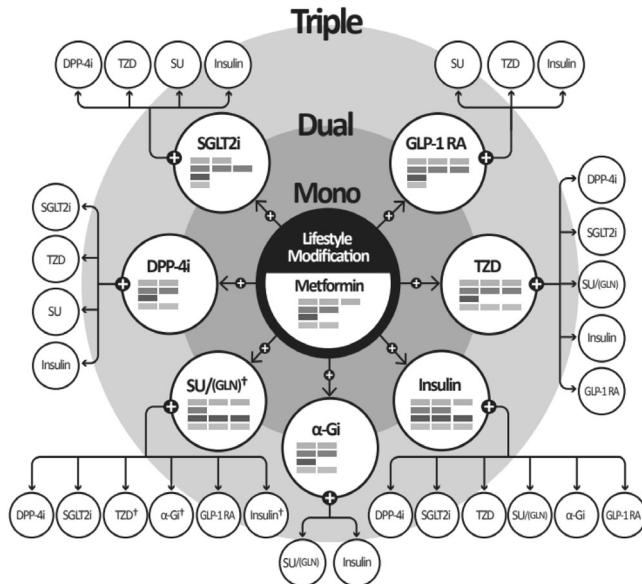
Injection therapy of Type 2 DM



• GLP-1 수용체작용제

- 1) 글루카곤유사펩티드(glucagon-like peptide, GLP)-1 수용체작용제는 단독으로, 혹은 디펩티딜펩티다아제(dipeptidyl peptidase, DPP)-4 억제제를 제외한 경구약제와 병합하여 사용할 수 있다. [A, I]
- 2) GLP-1 수용체작용제는 기저인슐린과 병용할 수 있다. [A, I]
- 3) 죽상경화성 심혈관질환이 동반된 당뇨병환자에게는 GLP-1 수용체작용제 중 심혈관질환 예방효과가 입증된 약제를 우선적으로 고려한다.[A, IIa]

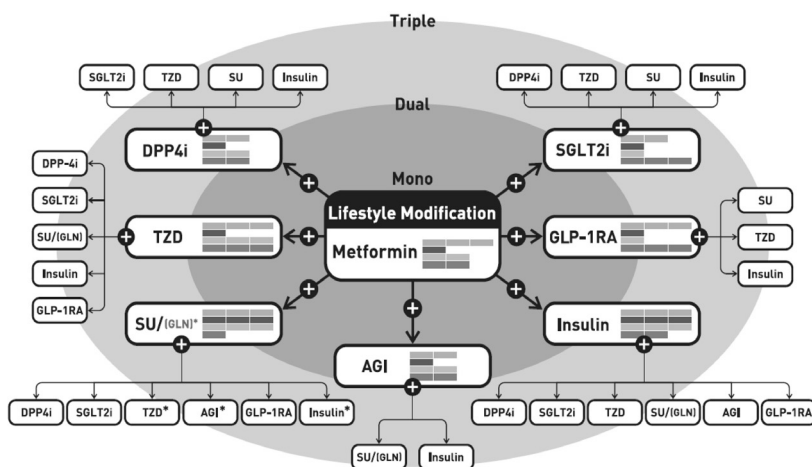
제2형 당뇨병 약제치료 알고리즘



	Low (or Decrease*)	Intermediate (or Neutral*)	High (or Increase*)
Efficacy			
CV Benefit			
Hypoglycemia Risk			
Body Weight*			



제2형 당뇨병 약제치료 지침 2017



	Low	Intermediate	High
Efficacy			
Hypoglycemia risk			
Body weight gain			
CV benefit			

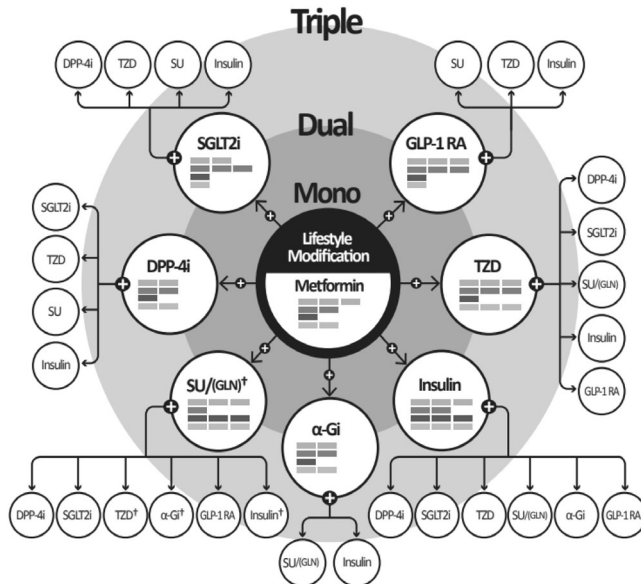
2017 약제별
우선순위(-)

	Low	Intermediate	High
Efficacy			
Hypoglycemia risk			
Body weight gain			
CV benefit			

If glycemic target is not achieved within 3 months,
add drug: Mono → Dual → Triple therapy



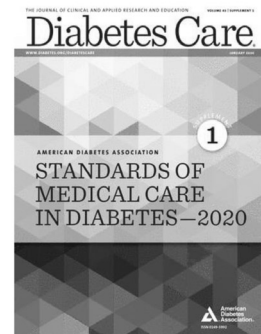
제2형 당뇨병 약제치료 알고리즘



심혈관질환 예방효과가
입증된 약제를 우선적으로 고려

Standards of Medical Care in Diabetes - 2020

American Diabetes Association (ADA)
2020.1





Diagnosis of diabetes

Table 2.2—Criteria for the diagnosis of diabetes

FPG ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*

OR

2-h PG ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*

OR

A1C $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*

OR

In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; FPG, fasting plasma glucose; OGTT, oral glucose tolerance test; WHO, World Health Organization; 2-h PG, 2-h plasma glucose. *In the absence of unequivocal hyperglycemia, diagnosis requires two abnormal test results from the same sample or in two separate test samples.



Glycemic Goals

Table 6.3—Summary of glycemic recommendations for many nonpregnant adults with diabetes

A1C	<7.0% (53 mmol/mol)*
Preprandial capillary plasma glucose	80–130 mg/dL* (4.4–7.2 mmol/L)
Peak postprandial capillary plasma glucose†	<180 mg/dL* (10.0 mmol/L)

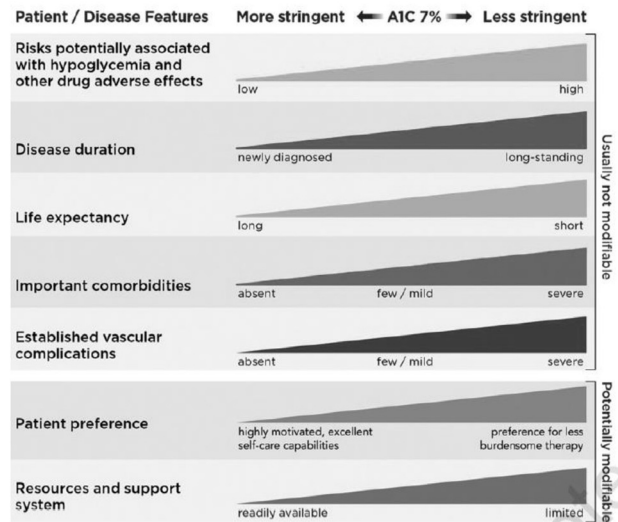
*More or less stringent glycemic goals may be appropriate for individual patients. Goals should be individualized based on duration of diabetes, age/life expectancy, comorbid conditions, known CVD or advanced microvascular complications, hypoglycemia unawareness, and individual patient considerations. †Postprandial glucose may be targeted if A1C goals are not met despite reaching preprandial glucose goals. Postprandial glucose measurements should be made 1–2 h after the beginning of the meal, generally peak levels in patients with diabetes.

Approach to Individualization of Glycemic Targets

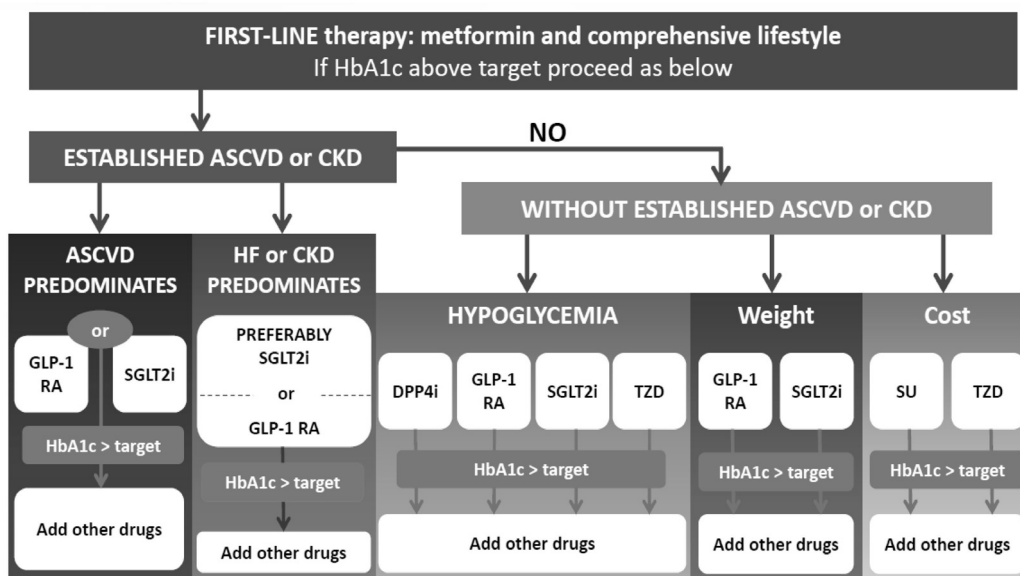


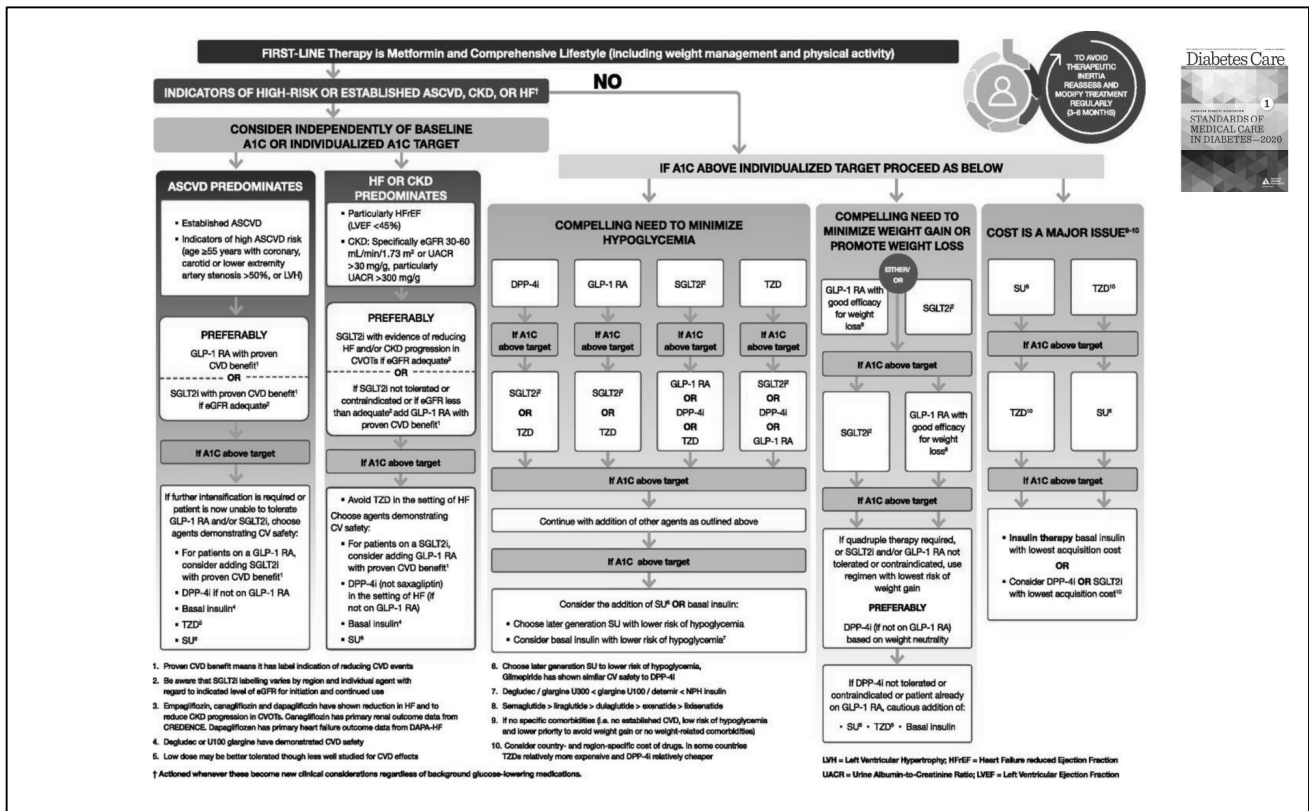
• 혈당조절 목표


- HbA1c < 7%
 - 대부분의 비임신 성인
 - 공복 혈당 <80–130 mg/dL, 식후 1~2시간 혈당 <180 mg/dL
- HbA1c <6.5%
 - 저혈당 등 부작용 위험이 적은 환자
 - 짧은 당뇨병 이환기간, 생활요법 또는 metformin만으로 조절가능, 긴 기대여명, 심혈관 질환 기왕력(-)
- HbA1c <8.0%
 - 중증 저혈당 병력, 짧은 기대수명, 진행된 미세혈관, 대혈관 합병증, 다른 동반질환 또는 약물로 인해 7% 도달이 어려운 경우



Medications in type 2 DM





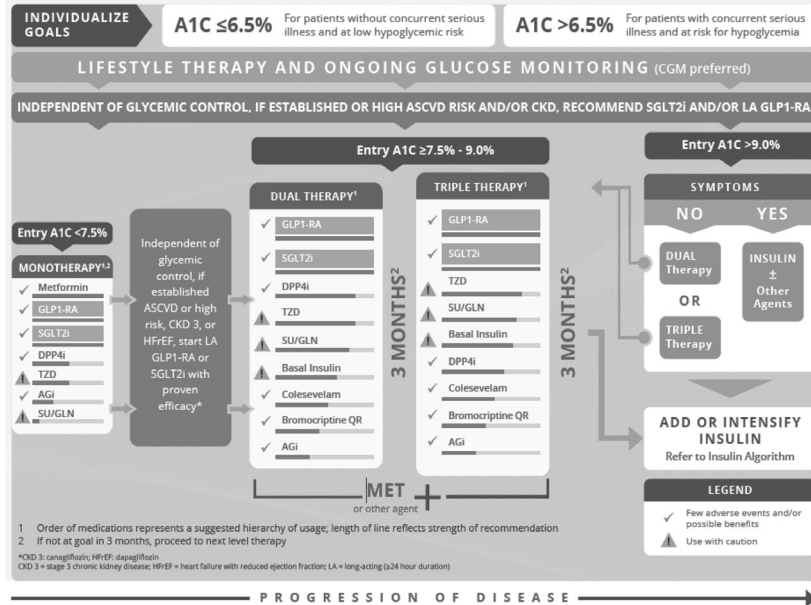


AAACE/ACE Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm 2020

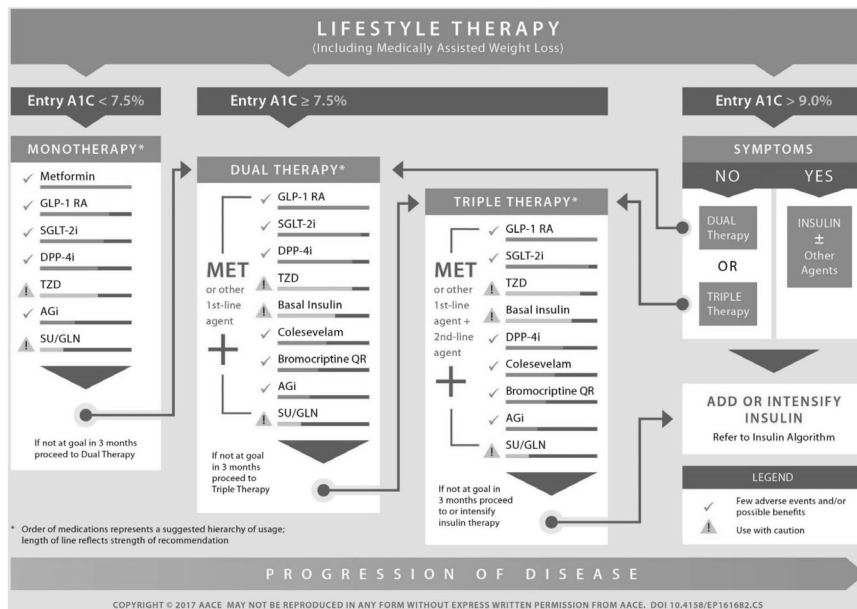
American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) and American College of Endocrinology (ACE)

2020.1

Glycemic Control Algorithm



AACE/ACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2017



EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY

2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes

A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee
Endorsed by the American Diabetes Association

2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes

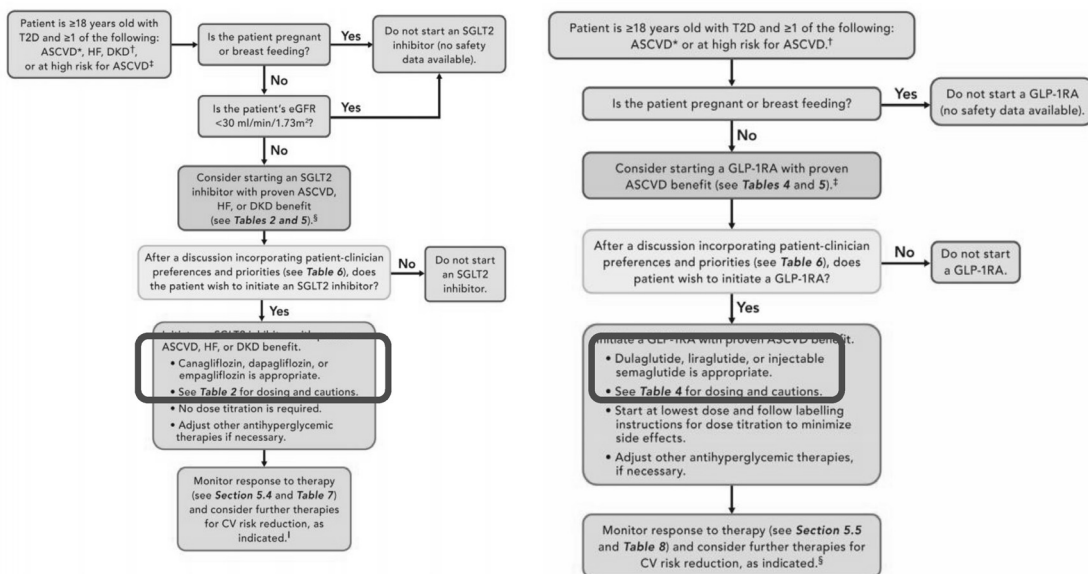
AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY (ACC)

2020.8

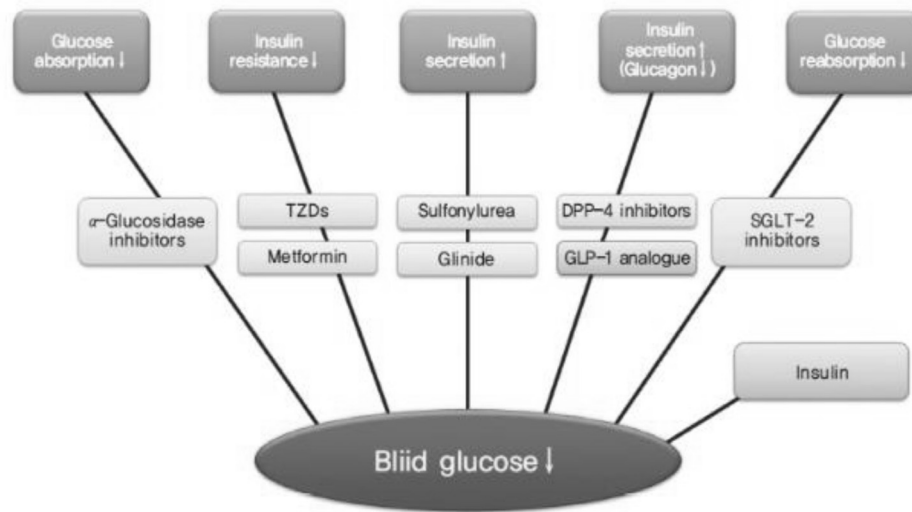
EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY

2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes
A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee
Endorsed by the American Diabetes Association

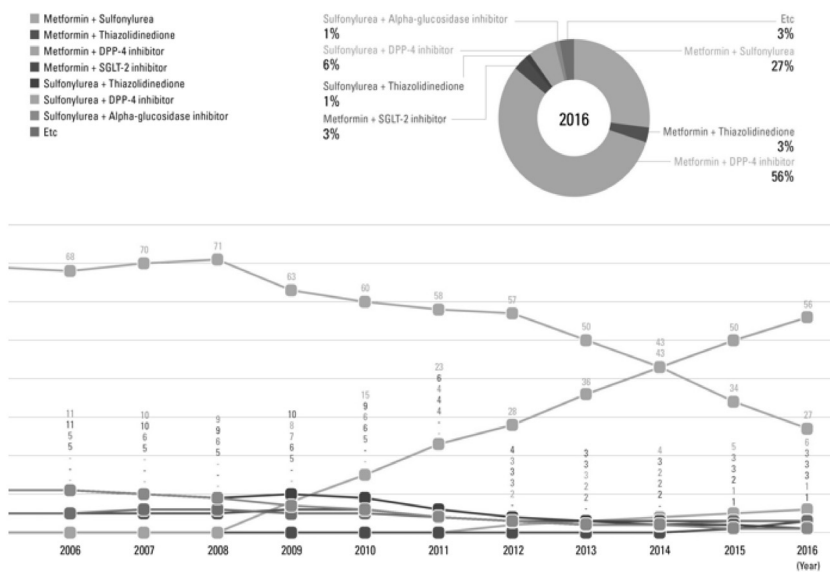
Algorithm to manage ASCVD Risk



당뇨 약제의 기전



경구 당뇨약제 병합요법



• Diabetes Fact Sheet in Korea 2018

Metformin

간에서 당생성 감소

말초 인슐린감수성 개선

HbA1c 감소효과: 1.0~1.5%

체중증가 없음

저혈당 없음

저렴한 가격

•소화기장애 빈도가 높음, 큰 약 크기

•vitB12 결핍

•중증 간, 신장에 시 금기

•조영제 사용하는 검사 시 중지 필요

Sulfonylurea

베타세포에서 인슐린 분비 증가.

HbA1c 감소효과: 1.5~2.0%

식사와 함께 투약

강력한 혈당강하
비교적 저렴한 가격

•저혈당 가능

•체중증가

•관절통, 관절염 등 부작용

α -glucosidase Inhibitor

상부 위장관에서 다당류 흡수를 억제.

식후 고혈당 개선

HbA1c 감소효과: 0.5~1.0%

체중증가 없음

저혈당 없음

저렴한 가격

•하루 3회 복용

•소화기장애

•중증 간, 신장애 시 주의

Thiazolidinedione

근육, 지방의 인슐린감수성 개선.

간 당생성 감소.

HbA1c 감소효과: 0.5~1.4%

저혈당 없음

식사와 상관없이 1일 1회 복용

•체중증가, 부종

•첫 투여시 효과 오래걸림

•중증 심부전, 간장애 주의

•일부 약제 퇴출경험

Meglitinide

인슐린분비 증가

식후 혈당 개선

HbA1c 감소효과: 0.5~1.5%

식후 고혈당 개선
빠른 효과(10분 이내)
신기능 이상시 사용 가능

- 체중증가
- 저혈당 가능
- 변비, 상기도 감염
- 중증 간장애 주의

DPP-4 inhibitor

Incretin (GLP-1, GIP) 분해 억제, 혈당이 높을 때만 인슐린 분비,

식후 글루카곤 분비 억제.

HbA1c 감소효과: 1.0~1.0%

심부전, 모든 원인에 의한 사망, 심근경색증, 심혈관사망, 뇌졸중의 위험을 증가시키지 않음*

체중증가 없음
저혈당 없음
1일 1회 식사와 관계없이 복용 가능

- 상기도감염
- 위장장애
- 신장애
- 상대적 고가

* Elgendy IY, Mahmoud AN, Barakat AF, Elgendy AY, Saad M, Abuzaid A, Wayangankar SA, Bavry AA. Cardiovascular safety of dipeptidyl-peptidase IV inhibitors: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. Am J Cardiovasc Drugs 2017;17:143-55.

SGLT-2 inhibitor

신장에서 당 재흡수를 억제하여 소변으로 당 배출.

HbA1c 감소효과: 1.0~1.5%

심혈관질환 발생, 심혈관 사망 감소 증명: Empagliflozin, Dapagliflozin, canagliflozin

체중감소, 저혈당 없음

식사와 관계없이 일 1회 복용

신기능 보호(cana, empa, dapa)

심부전에 효과(Empa, cana, dapa)

•비뇨기계 감염, 가려움증

•탈수

•상대적 고가

•고령, 저혈압 환자에서 주의

GLP-1수용체 유사체

포도당 의존 인슐린 분비, 식후 글루카곤 분비 억제.

위 배출 속도를 지연. 식사량 줄이는데 도움.

HbA1c 감소효과: 0.6~1.9%

심혈관질환 발생, 심혈관 사망 감소 증명: Liraglutide, Semaglutide, dulaglutide, albiglutide

체중감소

저혈당 없음

식후 고혈당 개선

주사제(피하)

•오심, 구토

•급성췌장염

•갑상선 수질암?

2형 당뇨 병합요법 선택의 원칙

- 환자의 특성과 선호도를 고려하여 단독 또는 병합요법 선택
- Metformin + 환자에 따라 적절한 약제 선택
- 단독요법으로 목표혈당 도달하지 못하면 단일약제 증량보다 조기 병합요법 고려
- 진단시 HbA1c가 7.5보다 높으면 시작부터 2제 병합요법
- 2제 병합요법으로도 목표에 도달하지 못한 경우 3제 병합요법 시행
- 죽상경화성 심혈관질환을 동반한 환자에게는 심혈관질환 예방효과가 입증된 약제를 우선적으로 고려

당뇨 병합요법 선택 시 고려사항

- 비만인 경우
 - SGLT2i, GLP-1a, DPP4i
- 식후 고혈당인 경우
 - DPP4i, α -GI, Meglitinide, GLP-1a
- 중증 신장애인 경우
 - SU, TZD, DPP4i(일부 또는 감량), GLP-1a
- 저혈당이 빈번한 경우
 - SU, Meglitinide 제외
- 심혈관 예방효과 입증
 - SGLT2i(Empagliflozin, Dapagliflozin, canagliflozin)
 - GLP-1a(Liraglutide, dulaglutide, Semaglutide, albiglutide)

e-GFR	CKD1-2	CKD3a	CKD3b	CKD4	ESRD
	≥ 60	45-59	30-44	15-29	< 15
Metformin		최대용량 1000mg/일 이하	금지	금지	금지
Meglitinide					
Repaglinide					주의
Mitiglinide					주의
Nateglinide					금지
DPP-4 inhibitors					
Sitagliptin	100 mg	100 mg	50 mg	25 mg	25 mg
Vildagliptin	100 mg	50 mg*	50 mg	50 mg	50 mg
Saxagliptin	5 mg	2.5 mg*	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg
Linagliptin	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
Gemigliptin	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
Teneligliptin	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Alogliptin	25 mg	12.5 mg*	12.5 mg	6.25 mg	6.25 mg
Evogliptin	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	자료 없음
Anagliptin	200 mg	200 mg	200 mg	100 mg	100 mg
SGLT2 inhibitors					
Dapagliflozin	10 mg	금지	금지	금지	금지
Empagliflozin	10 mg/25 mg	주의*	금지	금지	금지
Ertugliflozin	5 mg	주의*	금지	금지	금지
Ipragliflozin	50 mg	금지	금지	금지	금지
Sulfonylurea					
Gliclazide			주의	주의	주의
Glimepiride			주의	주의	주의
Glipizide			주의	주의	주의
Alpha-glucosidase inhibitors					
Acarbose				금지**	금지
Voglibose				자료 없음	자료 없음
Thiazolidinedione					
Pioglitazone	15/30 mg	15/30 mg	15/30 mg	15/30 mg	15/30 mg
Lobeglitazone	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg
GLP-1 receptor agonists					
Lixisenatide				자료 없음	자료 없음
Liraglutide					자료 없음
Dulaglutide					

*e-GFR ≥ 50 용량 조절 불필요, * e-GFR < 60 시작 금지, **e-GFR < 25 금지
 용량 조절 불필요

당뇨 병합요법의 보험기준(2018.6.1.)

- 2제요법
 - 단독요법으로 2-4개월 이상 투약해도 다음의 하나에 해당하는 경우 다른 기전의 당뇨병 치료제 1종을 추가한 병용요법을 인정함.
 - (가) HbA1C $\geq 7.0\%$
 - (나) 공복혈당 $\geq 130\text{mg/dl}$
 - (다) 식후혈당 $\geq 180\text{mg/dl}$
 - HbA1C $\geq 7.5\%$ 경우에는 Metformin을 포함한 2제 요법을 처음부터 인정함.
 - Metformin 투여 금기 환자 또는 부작용으로 Metformin을 투여할 수 없는 경우 에는 Sulfonylurea계 약제를 포함한 2제 요법을 처음부터 인정
 - 2제요법 투여대상으로 2제요법 인정 가능 성분 중 1종만 투여한 경우도 인정
- 3제요법
 - 2제 요법을 2-4개월 이상 투여해도 HbA1C가 7% 이상인 경우에는 다른 기전의 당뇨병 치료제 1종을 추가한 병용요법을 인정
 - 단, 2제 요법에서 인정되지 않는 약제의 조합이 포함되어서는 아니되나, Metformin+Sulfonylurea +Empagliflozin은 인정함.

당뇨 병합요법의 보험기준(2018.6.1.)

- GLP-1 수용체 효능제
 - 경구제와 병용요법
 - 투여대상: Metformin+Sulfonylurea계 약제 병용투여로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 중
 - (1) 체질량지수(BMI: Body mass index) $\geq 25\text{kg/m}^2$ 또는
 - (2) Insulin 요법을 할 수 없는 환자
 - 투여방법
 - (1) 3종 병용요법(Metformin +Sulfonylurea+GLP-1 수용체 효능제)을 인정
 - (2) 3종 병용요법으로 현저한 혈당개선이 이루어진 경우 2종 병용요법 (Metformin+GLP-1 수용체 효능제)을 인정
- Insulin와 병용요법
 - 기저 Insulin(Insulin 단독 또는 Metformin 병용) 투여에도 HbA1C가 7% 이상인 경우
 - 기저 Insulin+GLP-1 수용체 효능제※(+Metformin)을 인정

경구치료제 병합요법 급여인정

구 분	Metformin	Sulfonylurea	Meglitinide	α -glucosidase inhibitor	Thiazolidinedione	DPP-IV inhibitor	SGLT-2 inhibitor			
							dapagliflozin	ipragliflozin	empagliflozin	ertugliflozin
Metformin		인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정
Sulfonylurea	인정			인정	인정	인정	인정			
Meglitinide	인정			인정	인정					
α -glucosidase inhibitor	인정	인정	인정							
Thiazolidinedione	인정	인정	인정			인정				
DPP-IV inhibitor	인정	인정			인정					
SGLT-2 inhibitor	dapagliflozin	인정	인정							
	ipragliflozin	인정								
	empagliflozin	인정								
	ertugliflozin	인정								

2제 병합요법

- Metformin + SGLT2i(Empagliflozin자디앙, Dapagliflozin포시가)
 - 경구약 선호 시
 - 심혈관 질환 or 위험도 높을 때
 - 당뇨병성 신질환, 심부전
- Metformin + GLP1a(Liraglutide빅토자, dulaglutide트루리시티)
 - 사구체여과율(eGFR) 낮을 때, 미세알부민뇨 있을 때
- Metformin+DPP4i
 - 현재 가장 많은 처방빈도
- SGLT2i + DPP4i
 - 보험기준 변화 시 늘어날 것으로 예상

3제 병합요법

- Metformin+DPP4i+SU
 - 국내 3제 조합 중 가장 다빈도
 - Metformin+DPP4i 병합요법 후 추가 혈당 강하가 필요할 때
 - SU 추가시 체중증가와 저혈당이 발생할 수 있어 철저한 교육 필요
- Metformin+GLP1a+SU
 - 심혈관 질환 있을 시
 - 급여 가능
- Metformin+DPP4i+TZD
 - 저혈당이 거의 없는 3제 조합
 - 인슐린저항성이 비교적 높은 환자에게 적합
- Metformin+TZD+SU
 - 고전적인 3제 요법
 - 체중증가 부작용

3제 병합요법

- Metformin+TZD+SGLT2i(GLP1a)
 - 인슐린저항성을 낮추는 조합
 - 현재 SGLT2i(GLP1a) 와 TZD 병용 급여 인정이 안됨
- Metformin+DPP4i+SGLT2i저혈당이 거의 없음
 - 체중 감소를 통한 이득도 기대할 수 있음
 - DPP4i와 SGLT2i 병용 급여 인정이 되지 않음
- Metformin+GLP1a+SGLT2i
 - 심혈관 질환 예방을 위해 가장 기대되는 조합
 - 병용급여 안됨