당뇨병 약제의 선택: 제2형 당뇨병의 고혈당 치료에 대한 2009년 ADA/EASD 합의안을 중심으로

고 관 표

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Abstract

Selection of the optimal hypoglycemic agent for type 2 diabetes : based on the 2009 consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes

Gwanpyo Koh

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

The management of hyperglycemia, the hallmark metabolic abnormality associated with type 2 diabetes, has taken center stage in the treatment of diabetes. The development of new classes of blood glucose-lowering medications to supplement the older therapies has increased the number of treatment options available for type 2 diabetes. The increased number of choices available to practitioners and patients has heightened uncertainty regarding the most appropriate means of treating this widespread disease. The ADA/EASD consensus algorithm for the medical management of type 2 diabetes was published in January 2009. I introduced the consensus approach to the management of hyperglycemia to help guide health care providers in choosing the most appropriate interventions for their patients with type 2 diabetes. (J Med Life Sci 2009;6:292-298)

Key Words : Type 2 diabetes, Hypoglycemic agent, Treatment, Guideline

서 론

최근 전 세계적으로 당뇨병이 급속도로 증가하고 또한 적절한 혈당수준이 당뇨병 이환(morbidity)을 줄인다고 알려지면서 혈당조절은 매우 중요한 치료로 인식되고 있다. 제1형 당뇨병에서 혈당치를 정상으로 유지하면 망막병증, 콩팥병증과 신경병증 등의 미세혈관 합병증을 억제할 수 있으며[1, 2], 제2형 당뇨병도 혈당개선이 미세혈관 합병증을 예방하는 것으로 나타났다[3-5]. 제1형 당뇨병에서는 적극적인 혈당조절이 심혈관질환을 억제하였으나[6, 7]제2형 당뇨병에서는 아직까지 적극적인 혈당조절이 대혈관 합병증을 예방했다는 객관적인 연구결과가 없다[8-10].

최근 생활요법, 인슐린, 설폰요소제와 메트포민 등의 고식적인 당뇨병 치료방법 이외에 새로운 당뇨병 약제들이 대거 등장함에 따라 제2형 당뇨병 치료선택의 폭이 과거에 비해 상당히 넓어졌다. 그러나 이러한 다양한 치료옵션은 적합한 치료법을 결정하는데 있어서 임상가와 환자들에게 오히려 혼란을 초래하고 있다[11]. 제2형 당뇨병 치료에 대한 많은 종설이 발표된 바 있으나[12-14] 아직까지 임상의사들에게 명쾌한 치료경로를 제시하지 못하고 있다. 따라서 본 종설에서는 최근 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA)와 유럽당뇨병학회(European Association for the Study of Diabetes, EASD)가 공동으로 발표한 합의안(Consensus Algorithm)[15]을 중심으로 제2형 당뇨병에서 고혈당 치료의 최신 지침을 소개하고자 한다.

Address for correspondence : Gwanpyo Koh
Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea
E-mail : okdom@medimail.co.kr

혈당조절기준

많은 중재연구와 역학연구의 결과들은 혈당조절이 미세혈관합병증을 줄일 수 있는 효과적인 방법임을 뒷받침하고 있다[16, 17]. 그러나 아직까지 혈중포도당, 자가혈당측정기와 당화혈색소의 가장 적절한 목표치에 대한 체계적인 연구는 없었다. DCCT[1]와 UKPDS[3, 4] 연구에서 적극적 치료군에서 혈당을 정상수준으로 떨어뜨리려고 하였으나 정상 표준편차의 4배 수준인 약 7%에 머물렀다.

최근 ADA에서는 진료현실과 합병증 감소에 근거를 두어 일반적으로 당화혈색소(A1C) 7% 미만을 혈당조절 기준으로 권장하

고 있다[18]. 세계당뇨병연맹(International Diabetes Federation, IDF)에서 권장하는 기준은 A1C <6.5%이다. DCCT/UKPDS-표준화 방법으로 측정하면 정상 혈당의 상한치는 6.1%(평균±표준편차, A1C 5±2%)이며, 이 수치는 National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)를 통해 공표되었고 대부분의 측정방법에 적용되고 있다[19]. 최근 A1C를 6.5%이하로 낮추려는 몇몇 임상연구가 진행되었다. 그중 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구는 오히려 A1C < 6.0%인 적극적 치료군에서 A1C < 7.9%인 보존적 치료군에 비해 심혈관질환 사망률이 증가하는 결과를 보였다[9]. 중재방법과 대상군이 조금 다른 Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE)[10]와 Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)[8] 연구에서는 적극적 혈당조절군에서 총사망률과 심혈관사망률이 증가되지 않았다. 결국 어떤 연구도 적극적 혈당조절이 심혈관질환 발생을 억제하는 결과를 보여주지 못했다. 따라서 ADA의 합의안은 A1C ≥ 7%이면 치료를 시작하거나 변경함으로써 A1C를 7% 미만으로 유지하자는 취지이다. 그러나 상당수의 환자들은 이 기준치가 적합치 않다는 사실을 유념해야 하며, 적극적 조절이 환자에게 주는 득과 실을 따져서 결정해야 한다. 모든 환자에서 치료수준을 높이기 전에 항상 여명, 저혈당 위험도와 심혈관질환 유무 등의 인자들을 고려해야 한다.

당뇨병 치료제의 선택

본 종설에서 약물의 선택은 혈당강하효과, 만성합병증을 억제할 수 있는 부가적 효과(extraglycemic effects), 안전성, 내약성, 투약의 편리와 가격에 근거를 두고 결정한 것이다.

혈당개선효과

혈당감소 효과를 배제하고 특정 계열의 약물 또는 특정 약물 조합이 당뇨합병증 예방에 유리하다고 말할 수 있는 자료는 아직 미약하다. 즉 만성합병증 억제효과는 약물의 특징이 아니라 혈당조절 정도에 따라 주로 결정된다. 세 가지 계열 약제(설폰요소제, 메트포민과 인슐린)를 비교한 UKPDS연구에서도 당뇨 합병증 예방에 있어서 약제간 차이는 나타나지 않았다[3, 4]. 그러나 혈당감소 효과는 약제계열에 따라 차이가 있으므로 치료법을 선택할 때 중요한 인자는 혈당조절기준을 달성하고 이를 유지할 수 있는 약제의 능력이다. DCCT와 UKPDS 연구는 적극적 혈당조절의 우수성 뿐만 아니라 평균 당화혈색소치의 변화와 망막병증과 콩팥병증의 진행이 밀접한 상관이 있음을 보여주었다[20, 21]. 결론적으로 약제를 결정하고 약효를 비교할 때는 일차적으로 혈당(당화혈색소) 감소 및 유지능력에 근거를 두어야 하며 또한 약물의 안전성, 부작용, 내약성, 투여 편리성 및 가격도 추가적으로 고려되어야 한다.

혈당 이외의 부가적 효과

치료방법 선택 시 혈당감소 효과 차이 이외에 고혈압과 고지혈증 등의 심혈관 위험인자에 미치는 약제의 특이작용도 고려해야 한다. ADA/EASD 합의안의 저자들은 장기간 혈당조절에 영향을 주는 인자들도 고려하였으며 비만도, 인슐린저항성 또는 인슐린분비능이 여기에 포함된다.

당뇨병 약제

현재 시중에 나와 있는 당뇨병 약제들의 특징은 Table 1에 정리되어 있다. 단독요법 또는 병용요법의 혈당감소 효과는 약물의 특성뿐만 아니라 당뇨병 유병기간, 기저 혈당수준, 이전 치료제 그리고 기타 인자들에 의해 결정된다. 치료를 시작하거나 변경하고자 할 때 약제선택의 주요 결정인자는 혈당수준이다. 혈당이 많이 높을 경우(A1C >8.5%) 혈당감소효과가 크고 빠른 제제를 선택해야 하며 조기 병용투여가 권장된다. 그러나 최근에 진단받은 환자들은 덜 적극적인 치료에도 반응이 좋은 편이다[22]. 혈당이 조절기준에 근접해 있으면(A1C < 7.5%) 효능이 약하고 천천히 작용하는 약제를 고려해야 한다. 혈당조절기준과 약제를 결정하는 데 있어서 중요한 사실은 혈당감소 효과뿐만 아니라 장기간 안전성, 부작용, 내약성, 투약의 편리, 가격과 부가적 약효 등을 고려하여 환자에 따라 개별화해야 한다는 것이다. 제2형 당뇨병은 점진적으로 혈당이 상승되는 진행성 질환이므로 시간이 경과할 수록 기준 혈당치에 도달하기 위해 약제의 용량과 갯수를 점차 올려야 한다는 사실을 주지해야 한다.

치료를 시작하고 변경하는 방법

ADA/EASD의 합의안에는 당뇨병성케톤산혈증이나 심한 대사이상을 동반한 상태가 아니면 치료의 시작이나 변경을 위해 입원할 필요가 없다고 되어있다. 그러나 외래 진료시간이 짧고 입원비용이 저렴한 우리나라에서는 복잡한 인슐린 용량조정이 필요한 경우는 입원이 바람직하다. 초기에는 많은 환자들이 단일약제로 조절이 가능하나 제2형 당뇨병의 진행성 경과를 고려할 때 상당수는 결국 혈당조절기준에 이르기 위해 복합요법을 필요로 하게 된다.

평소 시행하는 혈당측정은 공복과 식전이 적합하다. 자가혈당측정(self-monitoring of blood glucose, SMBG)은 치료법을 변경할 때 특히 인슐린용량 조정시 매우 유용한 방법이다. 자가혈당측정의 필요성과 횟수에 대한 아직 명확한 지침은 없으나[23] 대개 투여약물에 의해 좌우된다. 설폰요소제나 글리니드(glinide)가 포함되지 않은 경구처방은 저혈당 위험이 없어 자가혈당측정이 필요치 않으나[24] 조절기준 이하로 유지되는지 확인이 필요하거나 실험실검사 없이 치료방법을 변경하고자 할 때는 꼭 필요하다. 인슐린 투여 시 더 자주 자가혈당측정을 시행해야 한다.

당화혈색소치에 견주어 정상 혈당수준에 상응하는 혈장 또는 모세혈관 포도당치(손가락채혈 포도당치를 측정하는 대부분의

기계들은 혈장 포도당치와 동일하도록 보정과정을 거친다)는 공복이 3.9 mmol/L (70 mg/dL)이고 식전이 7.2 mmol/L (130 mg/dL)이다. 식전혈당이 기준치 미만인데도 당화혈색소치가 증가되어 있다면 식후혈당을 측정해야 한다. 식후혈당은 음식섭취 후 90-120분에 측정하며 당화혈색소치가 기준치 미만으로 유지되기 위해서는 10 mmol/L (180 mg/dL) 미만이라야 한다.

설폰요소제 또는 인슐린으로 기준 혈당치를 유지하려면 경도의 저혈당이 동반될 수 있으나 대부분 큰 문제가 없으며 경구 탄수화물정 또는 120-180 mL (46 oz)의 단음료를 섭취함으로써 쉽게 해결되고 의식저하나 경련으로 진행하는 경우는 드물다.

알고리듬(Algorithm)

혈당조절을 위한 알고리듬은 각 치료법의 특징, 복합상승효과와 비용을 고려하여 만들어 졌다. 목적은 조절목표인 A1C 7% 미만을 달성하고 유지하며 치료를 신속히 변경하여 목표에 빨리 도달하는 것이다. 새로 진단된 당뇨병에서 인슐린치료를 통한 적극적인 혈당개선은 지속적인 관해(혈당강하제 없이 정상혈당 유지)를 유도할 수 있다[25, 26]. 제2형 당뇨병은 진행성질환이므로[27] 시간이 경과할수록 추가약제가 필요하다는 점을 환자에게 알려줘야 한다. ADA/EASD의 합의 알고리듬(Consensus Algorithm)에는 α-glucosidase 억제제, 글리니드와 DPP-4 억제제가 없으며, 이유는 기존 약제에 비해 혈당감소 효과가 월등하지 않고 임상자료가 적으며 비싸기 때문이다(Table 1). 그러나 이 약제들이 적합한 환자들도 존재한다.

Table 1. Summary of glucose-lowering interventions (AdaptedfromNathanetal.15)).

Intervention	Expected decrease in A1C with monotherapy (%)	Advantages	Disadvantages
Tier 1: well-validated core			
Step 1: initial therapy			
Lifestyle to decrease weight and increase activity	1.0-2.0	Broad benefits	Insufficient for most within first year
Metformin	1.0-2.0	Weight neutral	GI side effects, contraindicated with renal insufficiency
Step 2: additional therapy			
Insulin	1.5-3.5	No dose limit, rapidly effective, improved lipid profile	One to four injections daily, monitoring, weight gain, hypoglycemia, analogues are expensive
Sulfonylurea	1.0-2.0	Rapidly effective	Weight gain, hypoglycemia (especially with glibenclamide or chlorpropamide)
Tier 2: less well validated			
TZDs	0.5-1.4	Improved lipid profile (pioglitazone), potential decrease in MI (pioglitazone)	Fluid retention, CHF, weight gain, bone fractures, expensive, potential increase in MI (rosiglitazone)
GLP-1 agonist	0.5-1.0	Weight loss	Two injections daily, frequent GI side effects, long-term safety not established, expensive
Other therapy			
a-Glucosidase inhibitor	0.5-0.8	Weight neutral	Frequent GI side effects, threetimes/day dosing, expensive
Glinide	0.5-1.5a	Rapidly effective	Weight gain, three times/day dosing, hypoglycemia, expensive
Pramlintide	0.5-1.0	Weight loss	Three injections daily, frequent GI side effects, long-term safety not established, expensive
DPP-4 inhibitor	0.5-0.8	Weight neutral	Long-term safety not established, expensive

*Repaglinide more effective in lowering A1C than nateglinide. CHF, congestive heart failure; GI, gastrointestinal; MI, myocardial infarction.

첫 번째 방법 (Tier 1): 검증된 치료법

이 방법은 혈당조절기준에 도달하기 위해 오랫동안 사용해 왔고 가장 효과적이며 비용이 저렴한 치료이다. 따라서 대부분의 제2형 당뇨병환자에게 적합한 치료법이라고 말할 수 있다.

1 단계: 생활요법과 메트포민

체중감소와 운동이 제대로 유지될 때 단기간 및 장기간 효과와 비용효용성을 고려하면 새로 진단된 제2형 당뇨병환자에서 생활요법이 최우선적으로 시행돼야 한다는 것은 논란의 여지가 없다(Fig. 2). 혈당, 혈압과 혈중 지질을 호전시키는 생활요법은 약물투여 후에도 당뇨병 치료의 근본이 돼야한다. 비만 또는 과체중이 아닌 제2형 당뇨병환자들은 일반적으로 조기에 약물치료를 시행해야하며 식사와 운동요법은 보조적인 역할에 지나지 않을 수 있다.

제2형 당뇨병환자의 대부분에서 체중감량실패 또는 체중증가, 당뇨병의 진행성 경과 그리고 복합적 요인 때문에 생활요법만으로 대사조절기준을 달성하고 유지하는 것은 불가능하다. 따라서 ADA/EASD 합의안의 저자들은 진단 시부터 생활요법과 더불어 메트포민을 복용해야 한다고 공감하고 있다. 메트포민은 혈당개선효과가 우수하고 체중증가와 저혈당이 없으며 부작용이 적고 순응도가 높으며 또한 저렴한 비용 때문에 가장 초기 당뇨병약제로 권장된다. 메트포민의 증량은 부작용이 없다면 1-2개월에 거쳐 최대유효용량까지 올려야 한다(메트포민 용량조정 글상자 참조). 그러나 증상이 있는 지속적인 고혈당에서는 조기에 타 약제의 추가를 고려해야 한다.

메트포민의 용량조정

1. 식사(조식과 석식)와 같이 저용량(500 mg)을 하루 한 번 또는 두 번 투여로 시작하거나 850 mg 하루 한 번 투여로 시작한다.
2. 5-7일 후 위장관 부작용이 없다면 850 또는 1,000 mg을 하루 두 번(아침과 저녁 식사 전) 투여한다.
3. 증량 중 위장관 부작용이 발생한다면 이전 용량으로 낮추고 추후 감량을 재시도 한다.
4. 최대 유효용량은 대개 1,000 또는 850 mg 하루 두 번이다. 하루 2,500 mg에서 더 좋은 효과를 보일 수 있으나 위장관 부작용 때문에 증량이 곤란할 수 있다..
5. 약가를 감안하여 메트포민 복제약을 우선 선택해야 한다. 일부 국가에서는 메트포민 지속형이 시중에 나와 있어 하루 한 번 투여가 가능하다.

2 단계: 두 번째 약제의 추가

생활요법과 메트포민의 증량에도 혈당조절기준이 달성되지 않으면 2-3개월 내에 다른 약제를 추가해야 한다. 메트포민이 금기이거나 부작용을 보이는 경우에도 타 약제를 투여해야 한다. 합의안에 따르면 메트포민에 추가하는 이차약제로 인슐린이나 설폰요소제를 권장하고 있다(Fig. 1). 설폰요소제는 glyburide와 chlorpropamide 이외의 다른 제제를 사용해야 한다. 이때 당화혈색소치에 따라 이차약제를 결정할 수 있으며, 즉 A1C >8.5% 이거나 고혈당 증상이 있다면 인슐린이 바람직하다. 인슐린은 중간형 또는 지속형 제제의 기저인슐린으로 시작하며(Fig. 2) 가능하면 저혈당을 피하기 위해 NPH보다는 insulin glargine 등의 지속형제제가 바람직하다[28]. 그러나 상당수의 환자들은 고혈당증상이 있더라도 경구혈당강하제에 반응한다.

3 단계: 추가적 조절

생활요법, 메트포민과 설폰요소제 또는 기저인슐린으로도 조절기준에 이르지 못한다면 다음 단계로 강화인슐린요법을 시행해야 한다(Fig. 1). 인슐린 강화요법은 식후혈당을 저하시키기 위해 특정 식사 전에 속효성 또는 초속효성 인슐린을 주사하는 것이 추가된다(Fig. 2). 처음에는 식후 혈당이 가장 높은 끼니의 식전에만 한 번 추가하며 이후 다른 끼니의 식후혈당이 계속 높을 경우 2-3회로 점차 늘려 나간다. 혼합형 인슐린은 하루 2회

Figure 1. Algorithm for the metabolic management of type 2 diabetes: Reinforce lifestyle interventions at every visit and check A1C every 3 months until A1C is <7% and then at least every 6 months. The interventions should be changed if A1C is ≥7% *(AdaptedfromNathanetal.[15] andmodifiedbyKoh)*.TZDs,thiazolidinedione.

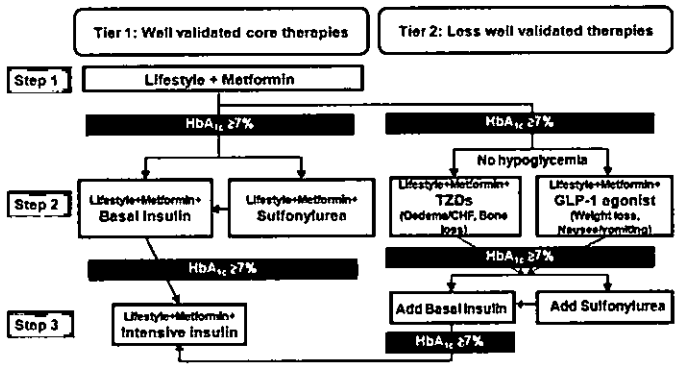
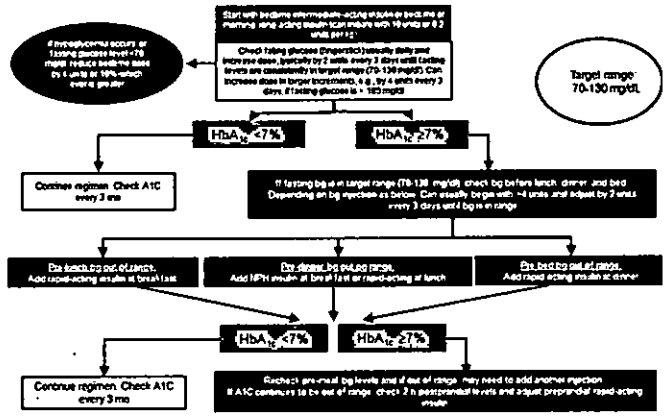


Figure 2. Initiation and adjustment of insulin regimens. Insulin regimens should be designed taking lifestyle and meal schedule into account. The algorithm can only provide basic guidelines for initiation and adjustment of insulin *(AdaptedfromNathanetal.[15])*.bg,bloodglucose.



주사 가능하고 편리하긴 하나 세밀한 조정이 곤란하므로 용량조절 중에는 권장되지 않는다. 최근에 발표된 연구에서도 혼합형 인슐린 2회 주사는 초속효성-기저인슐린 조 합에 비해 저혈당이 흔하고 혈당감소효과는 작은 것으로 나타났다[29]. 그러나 인슐린 다회주사가 곤란한 처지이거나[30] 만족한 혈당을 유지하기 위해 투여되는 초속효성과 중간형 인슐린의 용량비율이 시중에 나와 있는 제제와 유사하다면 혼합형 인슐린도 사용할 수 있다. 강화 인슐린요법을 시행하는 경우 인슐린과 상승작용이 없는 인슐린 분비촉진제(설폰요소제 또는 글리니드)는 중단해야 한다. 특히 당화혈색소가 조절기준에 가까우면(A1C <8.0%) 경구혈당강하제 3제 투여를 고려할 수 있으나 그다지 권장되지 않는다. 왜냐하면 경구 3제요법이 인슐린치료보다 혈당감소효과가 떨어질 뿐만 아니라 비용이 많이 들기 때문이다[31].

두 번째 방법 (Tier 2): 덜 검증된 치료법

일부 상황에서는 두 번째 알고리듬을 적용할 수 있다. 특히 저혈당이 바람직하지 않을 때(저혈당이 위험한 직업 등) exenatide 또는 thiazolidinedione (TZDs) 계열(pioglitazone 또는 rosiglitazone)을 추가할 수 있다. Exenatide는 체중감소가 주요 관심사이면서 당화혈색소가 조절기준치에 인접해 있을 때(A1C <8%) 투여하게 된다. 국내에서는 exenatide가 보험급여를 받지 못해 환자의 비용부담이 많아 처방이 쉽지 않다. 따라서 exenatide와 기전과 효과가 유사하면서 체중증가와 저혈당이 없는 DPP-IV 억제제로 대체하는 것도 하나의 방법이다. 또한 ADA/EASD 합의안에서는 두 번째 방법에서 선택할 수 있는 TZDs로 pioglitazone만을 언급하고 있으나 최근 발표된 RECORD 연구에서 rosiglitazone군의 심혈관질환 발생률이 대조군 약제와 차이가 없는 것으로 나타났기 때문에[32] 두 약제 모두 처방 가능할 것으로 생각한다. 이들 방법으로 조절기준에이르지 못하면 설폰요소제를 추가한다. 또 다른 방법은 두 번째 방법의 약제들을 중단하고 기저인슐린을 추가하는 것이다.

약제의 병용

대부분의 당뇨병 환자들은 시간이 경과할수록 두 종류 이상의 약제를 필요로 한다. 약제를 선택할 때 혈당강하효과와 Table 1에 기술된 다른 특징들을 고려해야 한다. 그러나 두 번째 약제를 선택할 때는 약물조합시 상승효과와 약물상호작용도 감안해야 한다. 일반적으로 작용기전이 다른 약물을 선택해야 상승효과를 기대할 수 있다. 특히 인슐린과 메트포민의 조합은 혈당을 감소시킬 뿐만 아니라 체중증가를 억제할 수 있는 효율적인 방법이다[33].

기타 고려사항

대사이상을 동반한 조절되지 않는 심한 당뇨병(공복 혈장포도당 >250 mg/dl, 무작위 혈당 >300 mg/dl, A1C >10%, 케톤뇨증 또는 다음, 다뇨와 체중감소의 증상을 동반한 경우)에서는 생활요법과 더불어 인슐린투여가 우선적인 치료법이다. 이런 환자들은 인슐린결핍이 심한 제2형 당뇨병이거나 이전에 인지되지 않은 제1형 당뇨병일 수 있다. 인슐린 용량조정을 신속히 할 수 있으며 조기에 기준혈당치에 이를 가능성이 높다. 증상이 호전되고 혈당이 감소되면 인슐린을 중단할 수 있고 경구혈당강하제로 조절될 수 있다.

결 론

제2형 당뇨병은 전 세계적으로 증가되고 있으며 수많은 사람들이 만성합병증으로 고생하고 있으며 이에 따른 비용지불도 엄청나다. 그러나 만성 미세혈관합병증과 연관된 많은 병적 상황은 혈당을 비당뇨병 수준으로 감소시킴으로써 현저하게 줄일 수 있다. 혈당을 떨어뜨리는 새로운 약제들과 많은 병용요법이 개발되었으나 지금까지의 치료법으로는 당뇨병환자를 건강한 상태로 유지할 수 있는 혈당수준의 달성과 유지는 어려운 현실이다.

참 고 문 헌

1) 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(14):977-86.
2) Reichard P, Nilsson BY and Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329(5):304-9.
3) 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(9131):837-53.
4) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352(9131):854-65.
5) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995;28(2):103-17.
6) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353(25):2643-53.
7) Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ,

Backlund JY, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med 2003;348(23):2294-303.

8) Abraira C, Duckworth WC and Moritz T. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. Diabetes Obes Metab 2009;11(2):150-56.

9) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358(24):2545-59.

10) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358(24):2560-72.

11) Nathan DM. Finding new treatments for diabetes--how many, how fast... how good? N Engl J Med 2007;356(5): 437-40.

12) Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. JAMA2002;287(3):360-72.

13) Nathan DM. Clinical practice. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2002; 347(17):1342-9.

14) Sheehan MT. Current therapeutic options in type 2 diabetes mellitus: a practical approach. Clin Med Res 2003;1(3):189-200.

15) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, 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(1):193-203.

16) Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, Cockerham RS, Archer PG, O'Brien D. Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. JAMA 1989;261(8):1155-60.

17) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. JAMA 1988;260 (19):2864-71.

18) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. Diabetes Care 2008;31 Suppl 1:S12-54.

19) Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE. The national glycohemoglobin standardization program: a five-year progress report. Clin Chem 2001;47(11):1985-92.

20) DCCT Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. Diabetes 1995;44(8):968-83.

21) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321(7258):405-12.

22) Peters AL and Davidson MB. Maximal dose glyburide therapy in markedly symptomatic patients with type 2 diabetes: a new use for an old friend. J Clin Endocrinol Metab 1996;81(7):2423-7.

23) Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. Diabetes Care 2005; 28(6):1510-7.

24) Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. BMJ 2007;335(7611):132.

25) Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. Lancet 2008;371(9626):1753-60.

26) Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, Bagriacik N, Cerasi E. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. Diabetes Care 1997;20(9):1353-6.

27) U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes 1995;44(11): 1249-58.

28) Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007;(2):CD005613.

29) Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 361(18):1736-47.

30) Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Haring HU, Joost HG, et al. Medical antihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes mellitus: update of the evidence-based guideline of the German Diabetes

Association. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009;117(9): 522-57.
31) Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. Diabetes Care 2003;26(8):2238-43.
32) Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet 2009;373(9681): 2125-35.
33) Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999;130(5):389-96.