

약제에 의한 당뇨병 예방

정한나, 권혁상

가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 내분비내과

Pharmacological Intervention for the Prevention of Diabetes Mellitus

Han-nah Joung, Hyuk-Sang Kwon

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Abstract

Diabetes mellitus is rapidly increasing worldwide, especially in Africa and Asia. According to the Diabetes Fact Sheet in Korea 2018, the prevalence of diabetes in adults 30 years and older is 14.4% (5.01 million), indicating that nearly 1 in 7 Korean adults have diabetes. Another approximately 25% of adults 30 years and older (8.71 million people) have impaired fasting glucose, so-called "prediabetes." Thus, 1 in 3 adults are diabetic or at risk for diabetes. The diabetic population is expected to reach approximately 6 million in 2050, representing two-fold growth over the next 40 years. Although the etiology of diabetes mellitus is multifactorial, obesity is suspected to be a main factor for the increasing prevalence in Korea. The average body mass index of diabetics is around 25 kg/m². Prevention is the best way to decrease the global burden of diabetes. Many trials on the prevention of type 2 diabetes mellitus (T2DM) have been performed. Lifestyle modification is one of the most powerful strategies for the prevention of T2DM, but medications are believed to be effective in certain populations. These preventive effects can vary according to ethnicity, sex, and genetic background. Although there is little evidence of potential pharmacotherapy for diabetes prevention in Korea, this lecture will review available medications in the context of T2DM prevention.

Keywords: Diabetes, Prevention

Corresponding author: Hyuk-Sang Kwon

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 10 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07345, Korea, E-mail: drkwon@catholic.ac.kr

Received: Aug. 13, 2018; Accepted: Aug. 14, 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

서론

최근 서구화된 생활습관과 비만인구의 급증으로 전 세계적으로 당뇨병이 급증하고 있다. 올해 대한당뇨병학회에서 발표한 “Diabetes Fact Sheet in Korea 2018” [1]에 따르면 2016년 기준으로 30세 이상 성인의 14.4% (약 501만 명)가 당뇨병 환자로, 당뇨병 전 단계 상태인 공복혈당장애 인구는 30세 이상 성인의 25.3% (약 871만 명)였다. 따라서 2016년 기준 당뇨병 및 공복혈당장애를 보이는 성인은 총 1,372만 명으로 추정되며 향후 당뇨병 전 단계가 당뇨병으로 진행할 가능성이 매우 높은 것을 감안하면 “당뇨병 대란”이 올 것이라는 추측이 절대 과장이 아님을 쉽게 예상할 수 있다. 본 고에서는 이러한 당뇨병 대란을 막기 위한 최선의 방법인 당뇨병 예방에 있어서 약제의 역할에 대해 최근까지 발표된 여러 문헌을 고찰하여 각 약제별로 리뷰하고자 한다.

메트포민: 예방연구를 통한 효과 - 어느 정도인가? 그 이전은?

당뇨병 예방약제로 가장 오래 전부터 시도되고 많은 연구 결과를 가지고 있는 약제가 바로 메트포민(metformin)이다. 사실 메트포민은 이미 중세 유럽에서 항염증, 해열 등을 목적으로 사용한 ‘*Galega officinalis*’라는 약용식물에서 유래한 약제로, 미국에서 시행된 당뇨병 예방연구인 Diabetes Prevention Program (DPP) 연구[2]에서 사용된 이후 전 세계적으로도 당뇨병 예방목적으로 가장 많이 시도되었으며 그 결과 각종 진료지침에서 가장 우선적으로 추천되는 당뇨병 예방약제이다. 한편 1996년부터 시작되었던 DPP 연구는 2001년 종료 이후에도 연구에 참여했던 약 88%의 대상자를 포함시킨 Diabetes Prevention Program Outcome Study (DPPOS) 연구[3]로 연장되어 메트포민의 장기예방효과에 대한 귀중한 정보를 준 바 있다. 잘 알려진 바처럼 DPP 연구에서 메트포민은 위약군 대비 당뇨병 발생을 31%나 유의하게 감소시켰지만 생활습관개선군의 효과(58%)에는 미치지 못했다. 생활습관개선은 성별, 연령, 체질량지수에 관계없이

모두 효과적이었는데, 메트포민 투여와 비교할 때 고령과 체질량지수가 낮을 경우 더 효과적이었다. 반면 메트포민은 상대적으로 체질량지수가 높은 군에서 위약군에 비해 효과적이었다. DPP 연구에서 사용되었던 메트포민의 용량은 850 mg 1일 2회 투여로 적지 않은 용량이었음에도 연구기간 중 70% 이상의 복약순응도를 나타냈다. 그러나 위약군 및 생활습관개선군에 비해서는 월등히 많은 위장관계 부작용을 유발시켰다(77.8% vs. 30.7% vs. 12.9%). 한편 DPPOS 연구는 DPP 연구 종료 후 10년 및 15년 추적결과까지 발표되었는데 생활습관개선군은 각각 34%, 27%의 당뇨병 발생 감소, 메트포민군은 각각 18%, 18%의 예방효과를 보여 주었다[3]. 특히 DPPOS 연구 종료시점까지 당뇨병이 발생하지 않은 군은 연구 시작 전에 비해 평균 7%의 체중감량을 유지한 것으로 분석되어 당뇨병 예방을 위해서는 약제복용 여부와 상관없이 적어도 7% 이상의 체중감량을 목표로 해야 한다는 일종의 마지노선을 제공한 셈이다. 실제로도 메트포민의 당뇨병 예방효과의 절반 이상이 체중감량에 의한 인슐린 감수성 개선이었다는 연구결과가 있었기 때문에 결국 체중감량이 당뇨병 예방의 핵심이라고 말할 수 있겠다.

메트포민: 당뇨병을 예방함으로써 합병증을 줄일 수 있을까? 중단해도 효과가 지속되나?

과연 생활습관개선군보다 우월하진 않았지만 대조군에 비해 유의하게 당뇨병 발생을 감소시킨 메트포민의 당뇨병 예방효과는 당뇨병성 만성합병증의 발생 감소로 이어질까? 이 역시 DPPOS 연구를 통해 확인된 바에 의하면 메트포민군이나 생활습관개선군, 그리고 대조군 간 미세혈관합병증의 유병률은 차이가 없었다[4]. 다만 당뇨병이 발생하지 않은 경우 발생군에 비해 미세혈관합병증 유병률이 22% 유의하게 낮았다($P < 0.001$). 또한 여성의 경우는 생활습관개선군(8.7%), 메트포민군(11.2%), 위약군(11.2%)의 순서로 생활습관개선군이 21~22%가량 유의하게 미세혈관합병증 유병률이 낮았다. 즉 메트포민은 당뇨병 발생을 감소시켰지만 미세혈관합병증을 줄이지는 못했다. 그러면 메트포민을

중단해도 당뇨병 예방효과가 지속될까? DPP 연구에서는 당뇨병 예방효과가 약물에 의한 일시적인 역지효과인지를 확인하기 위해 연구 종료시점에서 메트포민 투여를 중단한 후 1~2주에 경구당부하검사를 시행하여 재확인하도록 하였더니 첫 분석상 31%의 당뇨병 발생 감소효과가 다소 경감되어 25%로 나타났다[5]. 한편 내당능장애환자를 대상으로 한 메트포민군(500 mg 1일 2회) 20명, 위약군 20명의 소규모 연구에서는 메트포민 중단 후에도 약 6개월까지 당혈 내성 개선효과가 관찰되었다고 보고한 바 있다[6].

TZD: 강력한 당뇨병 예방효과

당뇨병 예방약제 중 가장 강력한 효과를 보여준 약제로는 티아졸리딘디온(thiazolidinediones, TZDs)을 빼놓을 수 없다. 대표적인 인슐린저항성 개선제인 TZD는 인슐린 감수성을 높임으로써 인슐린 분비를 최소화시키면서 소위 “ β -cell rest”의 기전으로 당뇨병을 예방하는 것으로 알려져 있다. 즉 메트포민의 대부분의 당뇨병 예방효과가 앞서 체중감량 효과에서 기인된다고 하였는데 TZD를 복용하면 오히려 체중증가가 되지만 인슐린 감수성이 개선되면서 인슐린 분비능도 호전되는 것이다. 우선 TRogliitazone In Prevention Of Diabetes (TRIPOD) 연구[7]에서는 236명의 임신성 당뇨병 병력을 가진 여성을 대상으로 하여 트로글리타존(troglitazone)을 1일 400 mg 복용시킨 결과 위약군에 비해 55%의 당뇨병 발생 예방효과를 관찰하였다(발생위험도 [hazard ratio, HR] 0.45, 95% confidence interval [CI] 0.25~0.83; $P = 0.009$). 또한 앞서 소개한 DPP 연구에서도 사실 트로글리타존 투여군이 배정되었는데 위약군 대비 75%의 당뇨병 발생 감소효과를 나타내었다($P < 0.001$) [8]. 한편 로시글리타존(rosiglitazone)을 투여하여 당뇨병 발생 여부를 관찰한 Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) 연구[9]에서는 로시글리타존이 위약군 대비 60%의 당뇨병 발생 감소를 나타내었다(HR 0.40, 95% CI 0.35~0.46; $P < 0.0001$). 또 다른 TZD 계열 약제인 피오글리타존

(pioglitazone)을 이용한 ACTos NOW for the Prevention of Type 2 Diabetes (ACT NOW) 연구[10]에서도 피오글리타존 투여는 위약군에 비해 72%의 당뇨병 발생 감소(HR 0.28, 95% CI 0.16~0.49; $P < 0.05$)를 시켰을 뿐 아니라 정상내당능 상태로 48% 더 많이 회귀시켰다. 최근에 뇌경색 병력이 있는 인슐린저항성을 동반한 비당뇨병 환자를 대상으로 피오글리타존을 투여하였던 Insulin Resistance Intervention after Stroke (IRIS) 연구[11]에서도 당뇨병 발생을 위약군 대비 52% 감소시킨 바 있다(HR 0.48, 95% CI 0.33~0.69; $P < 0.001$).

TZD: 중단해도 효과가 지속되나? 당뇨병성 만성합병증을 줄일 수 있을까?

앞선 메트포민에서도 그랬지만 당뇨병 예방을 위해 사용한 TZD를 중단하더라도 예방효과가 지속될까? TZD가 만약 베타세포 기능부전과 같은 근본적인 제2형 당뇨병의 병인을 교정시켜서 50~70%의 예방효과를 보였다면 중단 후에도 어느 정도는 그 효과가 지속되어야 한다. 우선 TRIPOD 연구에서는 약제 중단 후 8개월까지도 당뇨병 예방효과가 50%까지 보였다[7]. 또 다른 TZD 예방연구인 DREAM 연구에서는 약제 중단 후 대략 71일쯤에 당뇨병 발생을 비교해보니 로시글리타존군과 위약군이 같았다(각각 10.6% vs. 9.8%) [12]. DPP 연구에서도 트로글리타존이 약 0.9년 후 당뇨병의 발생을 75% 감소시켰지만 중단 후 3년 뒤에는 위약군과의 발생률에서 차이가 없었다[8]. 즉, 메트포민보다는 중단 후 효과가 더 오래 지속되지만 결국 TZD에 의한 당뇨병 예방효과를 유지하기 위해서는 계속 투약해야 하는 것이다. 한편 당뇨병 전 단계에서 TZD를 투여할 경우 당뇨병성 만성합병증을 줄일 수 있을지에 대한 해답은 최근 발표된 IRIS 연구[11]에서 찾아볼 수 있는데, 뇌경색 병력이 있는 인슐린저항성을 동반한 비당뇨병 환자에서 피오글리타존을 투여한 결과 뇌경색 혹은 심근경색의 발생을 위약군 대비 25% 감소시켰다(HR 0.76, 95% CI 0.32~0.93; $P = 0.007$).

글루카곤양펩티드-1 수용체작용제

주요 인크레틴인 글루카곤양펩티드-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)이 dipeptidyl peptidase-4 에 의해 분해되는 것을 막기 위한 치료제인 글루카곤양펩티드-1 수용체작용제(GLP-1 receptor agonists, GLP-1 RAs)는 전임상 혹은 임상연구를 통해 베타세포의 기능 개선에 기여하는 것으로 알려져 있다. 그 중 하나인 리라글루타이드(liraglutide) 3.0 mg을 비만한 당뇨병 전 단계 환자에게 투여하여 당뇨병 진행을 억제하는지를 관찰한 SCALE Obesity and Prediabetes 연구[13] 결과 제2형 당뇨병 발생시기를 위약군에 비해 2.7배 정도 연장시켰는데, 이를 HR로 환산하게 되면 79% 감소효과로 분석되었다(HR 0.21, 95% CI 0.13~0.34). 한편 정상내당능으로 회귀하는 비율도 3.6배가 더 많았다(odds ratio 3.6, 95% CI 3.0~4.4; $P < 0.001$). 이때 리라글루타이드 투여 후 인슐린분비능과 감수성 변화 결과를 보면 인슐린 저항성 지수(HOMA-IR)는 위약군 대비 15%가 유의하게 감소하였고 췌장 베타세포 분비기능 지수(HOMA- β)와 disposition index는 각각 18%, 20%가 유의하게 증가한 것으로 나타났다. 한편 리라글루타이드 3.0 mg은 아니지만 1.8 mg을 투여하여 대조군과 당뇨병 만성합병증의 발생 정도를 비교한 LEADER 연구[14]에서는 리라글루타이드가 뇌경색, 심근경색 및 심혈관 사망을 종합하여 13%의 발생을 유의하게 감소시켰고, 심혈관 사망률만 따로 봤을 때에도 22%의 유의한 감소를 나타낸 바 있다. 또한 미세혈관합병증에 있어서도 당뇨병성 신증의 발생을 22% 유의하게 감소시켜 당뇨병 전 단계에서도 당뇨병성 만성합병증의 발생을 감소시킬 수 있을 것으로 기대되고 있다.

알파글루코시다제 억제제

위장관계 부작용과 상대적으로 경미한 혈당강하능, 그리고 하루 최대 3회 복용해야 하는 복용불편성 등으로 특히 서양에서는 많이 사용되지 않고 있는 알파글루코시다제 억제제(alpha-glucosidase inhibitor)는 탄수화물 흡수를 억

제하기 때문에 쌀을 주식으로 하는 아시아 인종에서는 앞선 TZD, GLP-1 RAs만큼 당뇨병 예방효과가 우수할 수 있다는 예상을 해볼 수 있겠다. 실제로 아카보스(acarbose)를 투여하였던 Study TO Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) 연구[15], Chinese Diabetes Prevention Trial [16] 및 Early Diabetes Intervention Trial (EDIT) 연구[17], 그리고 일본인을 대상으로 보글리보스(voglibose)를 투여하였던 당뇨병 예방연구[18]에서 각각 대조군 대비 36%, 88%, 34% 및 40.5%의 유의한 당뇨병 발생 감소를 보여주었다.

모든 당뇨병 약제는 당뇨병 예방효과를 가지나?

지금까지 소개한 약제는 모두 당뇨병 약제로서 정도의 차이는 있지만 모두 당뇨병 발생을 감소시키는 예방효과를 가졌다. 그렇다면 혈당을 떨구는 당뇨병 약제는 모두 당뇨병 예방효과를 가질까? Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) 연구[19]는 2×2 연구디자인을 가진 무작위대조임상연구로서 식후혈당개선제인 나테글리나이드(nateglinide)를 투여했을 때 당뇨병 및 심혈관질환을 예방할 수 있는지 보기 위함이었다. 그러나 같은 식후혈당개선제인 아카보스가 STOP-NIDDM 연구에서 당뇨병 예방효과를 보여준 데 비해 나테글리나이드는 당뇨병 발생을 감소시키지 못했을 뿐만 아니라 저혈당의 빈도만 유의하게 증가시켰다. Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention (ORIGIN) 연구[20]는 당뇨병 전 단계 혹은 당뇨병 초기환자를 대상으로 글라진인슐린을 투여하여 공복혈당을 철저히 낮추어주면 심혈관질환도 예방되고 당뇨병의 발생도 늦추지 않겠냐는 가정하에 시작한 연구로서 결과적으로 대조군에 비해 28% 유의한 감소를 나타냈다. 하지만 각종 저혈당의 빈도가 글라진인슐린군에서 약 3배가량 유의하게 증가하였고 대조군이 약 0.5 kg의 체중증가를 보여준 데 비해 글라진인슐린군에서는 1.6 kg의 체중증가를 나타냈다.

당뇨병 예방을 위한 가장 좋은 방법은?

미국임상내분비학회[21]에서는 당뇨병 전 단계에서 당뇨병 발생을 예방하기 위한 목적으로 약제를 선택할 경우 메트포민과 아카보스는 약 25~30% 정도의 당뇨병 발생 감소효과를 가지고 있다고 밝히고 있다. 반면 TZD의 경우는 60~75%의 강력한 당뇨병 예방효과를 가지고 있고 GLP-1 RAs 역시 좋은 효과를 보여준 바 있어 당뇨병 발생위험도가 보다 높은 환자에서 처방할 것을 권고하고 있다. 즉 당뇨병 전 단계 환자도 위험도에 따라 약제를 선택하도록 하였다. 실제로 각종 당뇨병 예방수단들에 대해 중단 이후에도 장기간 효과가 지속되는지를 메타분석한 연구결과[22]에 따르면 식생활습관개선안에서는 연구종료 후 5~9년간의 추적관찰 이후에도 당뇨병 예방효과가 지속된 데 비해 약제는 중단 후 짧게는 2주에서 많게는 1년간의 추적관찰 이후에 대부분의 약제가 예방효과를 소실하는 것으로 밝혀졌다. 따라서 현재로서는 당뇨병 예방을 위해서 가장 좋은 방법은 체중감량을 목표로 한 식생활습관개선(규칙적인 유산소운동 포함)이 되겠다. 당뇨병 약제는 결국 복용하는 동안에만 당뇨병 발생이 억제되는 것이므로 식생활습관개선에도 불구하고 당뇨병 발생위험도가 지속적으로 증가하는 고위험군에 한해서만 사용하는 것이 좋겠다. 만약 사용한다면 어떤 약제가 좋을지에 대해서는 결국 국내 당뇨병 전 단계 환자에서 당뇨병 예방연구를 통해서 확인해야 할 것이다.

REFERENCES

1. Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheet in Korea 2018. Seoul: Korean Diabetes Association; 2018. p6-11.
2. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
3. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677-86.
4. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:866-75.
5. Diabetes Prevention Program Research Group. Effect of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2003;26:977-80.
6. Lehtovirta M, Forsén B, Gullström M, Häggblom M, Eriksson JG, Taskinen MR, Groop L. Metabolic effects of metformin in patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 2001;18:578-83.
7. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-803.
8. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA, Fowler SE, Nathan DM, Kahn SE; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005;54:1150-6.
9. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the

- frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
10. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, Henry RR, Hodis HN, Kitabchi AE, Mack WJ, Mudaliar S, Ratner RE, Williams K, Stentz FB, Musi N, Reaven PD; ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15.
 11. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321-31.
 12. DREAM Trial Investigators. Incidence of diabetes following ramipril or rosiglitazone withdrawal. *Diabetes Care* 2011;34:1265-9.
 13. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, Ortiz RV, Wilding JPH, Skjøth TV, Manning LS, Pi-Sunyer X; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;389:1399-409.
 14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
 15. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
 16. Yang W, Lin L, Qi J. The preventive effect of Acarbose and Metformin on the IGT population from becoming diabetes mellitus: a 3-year multicentral prospective study. *Chin Med J* 2001;114:920.
 17. Holman RR, Blackwell L, Stratton IM, Manley SE, Tucker L, Frighi V. Six-year results from the early diabetes intervention trial. *Diabet Med* 2003;20(Suppl 2):15.
 18. Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Shimamoto K, Kaku K; Voglibose Ph-3 Study Group. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* 2009;373:1607-14.
 19. NAVIGATOR Study Group, Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamás G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozár J, Califf RM. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1463-76.
 20. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other

- outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
21. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, Fonseca VA, Garber JR, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez GE. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2018 executive summary. *Endocr Pract* 2018;24:91-120.
22. Stevens JW, Khunti K, Harvey R, Johnson M, Preston L, Woods HB, Davies M, Goyder E. Preventing the progression to type 2 diabetes mellitus in adults at high risk: a systematic review and network meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;107:320-31.