

제2형 당뇨병의 경구혈당강하제 병합요법

문민경

서울대학교 의과대학 서울대학교보라매병원 내과

Combination Therapy of Oral Hypoglycemic Agents in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Min Kyong Moon

Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

The Korean Diabetes Association (KDA) recently updated the Clinical Practice Guidelines on antihyperglycemic agent therapy for adult patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). In combination therapy of oral hypoglycemic agents (OHAs), general recommendations were not changed compared to those of 2015 KDA guidelines. The committee of Clinical Practice Guideline of KDA has extensively reviewed and discussed the results of meta-analyses and systematic reviews of the effectiveness and safety of OHAs and many clinical trials on Korean patients with T2DM for the update of guidelines. All OHAs were effective when added to metformin or metformin and sulfonylurea, although the effects of each agent on body weight and hypoglycemia were different. Therefore, selection of a second agent as a metformin add-on therapy or a third agent as a metformin and sulfonylurea add-on therapy should be based on the patient's clinical characteristics and the efficacy, side effects, cardiovascular benefit, risk of hypoglycemia, effect on body weight, patient preference, and combined comorbidity.

Keywords: Diabetes mellitus, type 2, Hypoglycemic agents, combination, Practice guideline, Treatment outcome

Corresponding author: Min Kyong Moon

Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea, E-mail: mkmoon@snu.ac.kr

Received: Jan. 26, 2018; Accepted: Feb. 5, 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

제2형 당뇨병 환자의 경구약제치료의 원칙

1. 경구약제 단독요법 시 첫 치료제로 metformin을 사용한다. [A]
2. 첫 치료제로 metformin 사용이 어려운 경우 임상적 상황을 고려하여 적절한 약제를 선택한다. [E]
3. 단독요법으로 혈당조절 목표 도달에 실패할 경우 작용기전이 서로 다른 약제의 병합요법을 시행한다. [A]
4. 환자에 따라 진단 시점부터 2제 병합요법을 시행한다. [B]
5. 단일약제를 최대용량까지 증량할 수 있으나 혈당조절이나 부작용을 고려하여 조기에 병합요법을 시행한다. [B]
6. 약제 병합 시 혈당강하 효능, 저혈당 위험, 체중 증가, 심혈관질환 위험 등을 고려한다. [E]
7. 2제 이상의 병합요법 시 서로 다른 약제의 작용기전, 상호작용, 비용, 순응도를 고려하여 선택하는 것이 좋다. [C]
8. 병합요법 실패 시 인슐린 치료가 추천되나 타 계열 약제의 추가나 변경을 고려할 수 있다. [C]

임상에서 metformin과 병용할 수 있는 약제는 설폰요소제(sulfonylurea, SU), thiazolidinedione (TZD), dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP4 억제제), sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2 억제제), glucagon-like peptide 1 receptor agonists, 인슐린 등 6 종류이다. 이 중 어떤 약제를 선택할 것인가에 대해서는 미국당뇨병학회의 진료지침에서는 심혈관질환이 있는 경우는 empagliflozin, liraglutide와 같이 심혈관질환 발생을 감소시키는 약제를 우선적으로 사용하고, 심혈관질환이 없는 경우는 특정 약제에 대한 선호가 없이 약제의 효능, 저혈당 위험, 체중에 미치는 영향, 부작용, 비용 등을 고려하여 임상가가 선택하도록 하고 있다[1]. 이에 비해 American Association of Clinical Endocrinologists에서는 체중에 미치는 영향을 중요하게 생각하여 SGLT2 억제제, DPP4 억

제제, TZD, SU의 순서로 추천하고 있다[2]. 2017년 대한당뇨병학회의 지침의 recommendation의 문구 자체는 2015년 진료지침과 크게 달라지지는 않았으나 알고리즘을 수정하여 각 약제의 혈당강하 효과, 저혈당 위험, 체중 증가 정도, 심혈관 효과를 추가하여 나타냄으로써 임상가가 약제를 선택하는 데 도움이 되도록 하였다(Fig. 1). 본 종설에서는 수정된 알고리즘에 포함된 약제의 특성에 근거가 된 연구결과들을 소개하고자 한다.

Metformin에 병용요법으로서 SU와 DPP4 억제제의 비교

Metformin에 병용요법으로서 SU와 DPP4 억제제를 비교한 메타분석에서[3-7] DPP4 억제제는 SU에 비해 당화혈색소를 비슷한 정도이거나[5,7] 혹은 약간 더 적게(0.08~0.21%) 감소시켰다[3,4,6]. 한 메타분석연구에서는 첫 12주까지는 SU가 DPP4 억제제에 비해 당화혈색소를 평균 0.21% 통계적으로 유의하게 더 많이 감소시켰으나 52주와 104주 분석에서는 그 차이가 유의하지 않았다고 보고하였다[7]. 한편, DPP4 억제제는 SU에 비해 저혈당(odds ratio [OR], 0.12)과 체중 증가(-0.58 kg)가 유의하게 적게 발생하였다. 심혈관질환의 발생에 대해서는 DPP4 억제제와 SU 간 심혈관사망률, 전체 사망률, 중대한 이상 반응 혹은 심근경색의 발생에 있어 유의한 차이가 없었으나, 뇌졸중의 발생에 있어서는 DPP4 억제제와 metformin의 병합요법이 SU와 metformin의 병합에 비해 그 위험도가 유의하게 낮았다(OR, 0.47; 95% confidence interval [CI], 0.23~0.95) [3]. 국민건강보험공단 청구 자료를 이용하여 349,476명의 한국인 제2형 당뇨병 환자를 분석한 결과에서는 SU와 metformin 병합은 DPP4 억제제와 metformin의 병합에 비해 총심혈관사망률(hazard ratio [HR], 1.20; 95% CI, 1.09~1.32), 심근경색(HR, 1.41; 95% CI, 1.04~1.91), 허혈성 뇌졸중(HR, 1.51; 95% CI, 1.28~1.79) 발생의 위험 증가와 관련되어 있었다[8]. SU의 심혈관 안전성을 평가한 대규모의 전향적인 임상연구가 없

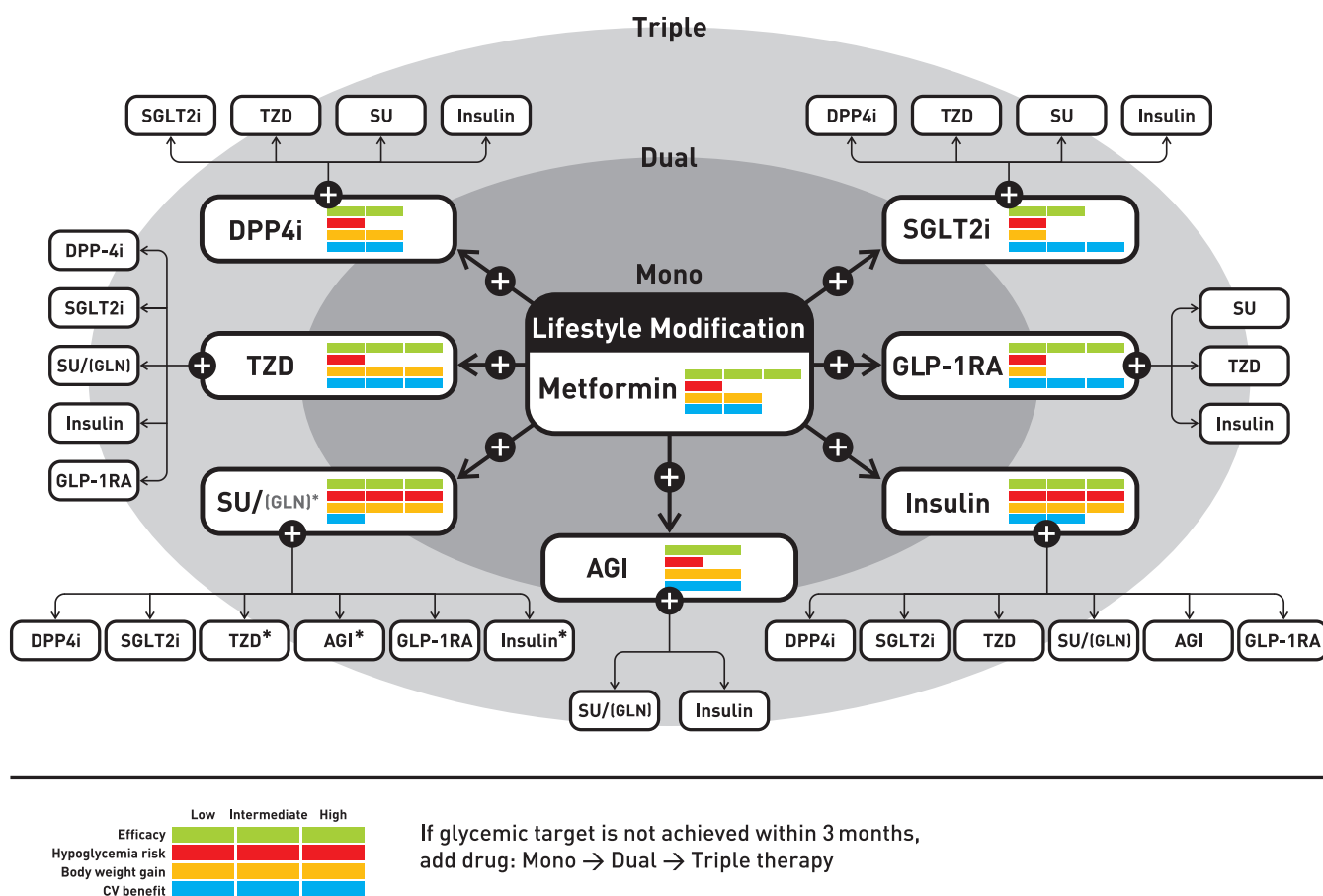


Fig. 1. Antihyperglycemic therapy algorithm for adult patients with type 2 diabetes mellitus.

SGLT2i, sodium glucose cotransporter 2 inhibitors; TZD, thiazolidinedione; SU, sulfonylurea; DPP4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors; GLP-1RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonists; AGI, alpha glucosidase inhibitors.

고, 이런 관찰연구에서는 여러 교란 인자가 충분히 교정되지 않을 수 있기 때문에 해석에 주의가 필요하다 생각되지만, DPP4 억제제가 안전성에 있어서는 SU에 비해 장점이 있다 생각된다.

[3,5,9]. 하지만 이러한 결과는 단지 3개의 연구만을 이용한 메타분석으로 추가 연구결과를 지켜볼 필요가 있겠다[10].

Metformin에 병용요법으로서 DPP4 억제제와 SGLT2 억제제의 비교

Metformin에 병용요법으로서 SU와 SGLT2 억제제의 비교

Metformin에 병용요법으로서 SU와 SGLT2 억제제를 비교한 2개의 메타분석에서 SGLT2 억제제는 SU에 비해 당화혈색소를 0.15% 더 많이 감소시켰다[5,9]. 또한, SGLT2 억제제는 저혈당 발생과 체중 증가가 유의하게 적었다.

4개의 임상연구를 대상으로 시행된 메타분석에서 SGLT2 억제제는 DPP4 억제제에 비해 당화혈색소를 0.17% 더 감소시키고, 체중도 더 많이 감소시켰다[5,9]. 또 다른 메타분석에서도 SU와 비교했을 때 SGLT2 억제제는 치료 실패율이 유의하게 낮았으나(OR, 0.68; 95% CI, 0.48~0.96), DPP4 억제제는 더 높았다(OR, 1.37; 95% CI, 1.07~1.76) [3]. 이 연구에서 DPP4 억제제와 SGLT2

억제제 모두 SU에 비해 저혈당 발생 위험을 약 90% 감소시켰다[3]. DPP4 억제제의 심혈관 안전성은 Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53 (SAVOR-TIMI 53), Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE), Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) 연구를 통해 잘 규명되어 있으나 DPP4 억제제 치료가 심혈관질환 발생을 줄여주지는 못하였다[11-13]. 이와 달리 Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG Outcome) 연구에서는 empagliflozin 치료가 심혈관 원인 사망, 비치명적 심근경색증, 또는 비치명적 뇌졸중 등의 주요 심혈관 사건을 14% 감소시켰을 뿐 아니라, 심혈관 원인으로 인한 사망 38%, 심부전으로 인한 입원 35%, 모든 원인으로 인한 사망을 32% 감소시켰다[14]. 또한 당뇨병성 신증의 발생 혹은 악화도 39%나 감소시켰다[15]. 이어 발표된 Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)와 CANVAS-Renal 연구에서도 canagliflozin은 심혈관질환의 발생 및 신증 관련 사건의 발생을 유의하게 감소시켰다[16]. 이러한 결과들로부터 SGLT2 억제제가 DPP4 억제제에 비해 장점이 있다고 생각되지만, 몇 가지 고려할 문제가 있다. 첫째는 SGLT2 억제제와 관련된 비뇨생식기 감염 증가, 정상혈당 당뇨병성 케톤산증 발생 위험, 탈수 등의 부작용의 문제이다. 둘째는 DPP4 억제제가 한국인을 포함한 아시아인에서 혈당강하 효과가 뛰어나다는 연구결과가 있는 만큼[8], 한국인에서 SGLT2 억제제와 DPP4 억제제의 혈당강하 효과에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다는 것이다.

Metformin에 병용요법으로서 TZD와 SU 혹은 DPP4 억제제의 비교

Metformin에 병용요법으로서 TZD와 다른 약제를 비교

한 하나의 메타분석에서 TZD는 혈당강하 효과가 SU와 비슷하고, DPP4 억제제에 비해 약간 우수하였다[5]. TZD는 SU에 비해 0.9 kg, DPP4 억제제에 비해 2.7 kg 정도 체중이 더 증가하였다[5]. 이 메타분석에는 단지 4개의 무작위 임상연구, 총 674명의 대상자들이 포함되어 근거 수준은 중등도라 판단된다. 또한 앞서 언급한대로 DPP4 억제제의 효과가 아시아인에서 더 좋을 것으로 생각되고, 실제로 국내에서 metformin 병용요법으로 vildagliptin과 pioglitazone을 비교한 임상연구에서 vildagliptin의 혈당강하 효과는 pioglitazone과 유사하였을 뿐 아니라 식후 혈당조절은 더 우수하였다[17]. 또 다른 한국인 대상 lobeglitazone과 pioglitazone의 혈당조절효과를 비교한 임상연구에서 두 약제 모두 0.74% 정도의 당화혈색소 감소 효과를 보여 DPP4 억제제의 혈당강하 효과와 유사하였다[18]. 따라서 한국인에서 DPP4 억제제와 TZD의 혈당강하 효과는 유의하지 않을 수도 있겠다. PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive Study)에서 pioglitazone은 대혈관질환의 위험이 높은 제2형 당뇨병 환자에서 모든 원인으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중의 발생을 유의하게 감소시켰다[19]. 또한, 국민건강보험공단 청구 자료를 이용하여 349,476명의 한국인 제2형 당뇨병 환자를 분석한 연구에서 pioglitazone과 metformin의 병용요법은 DPP4 억제제와 metformin과의 병용요법에 비해 모든 심혈관질환(HR, 0.89; 95% CI, 0.81~0.99), 허혈성 뇌졸중(HR, 0.81; 95% CI, 0.67~0.99)의 위험을 유의하게 감소시켰으나 심부전의 위험(HR, 4.81; 95% CI, 3.53~6.56)을 유의하게 증가시켰다[20]. TZD는 인슐린 저항성을 개선하고 베타 세포 기능을 보존하여 혈당조절을 지속하는 장점이 있는 약제로 알려져 있다[21-23]. TZD와 다른 경구혈당강하제의 효과를 비교한 연구에서, 5년 치료기간 동안 단독요법누적실패율이 rosiglitazone 15%, metformin 21%, glyburide 34%로 TZD인 rosiglitazone이 가장 낮았다[21].

경구혈당강하제 3제 병용요법

3제 병용요법의 효과와 안전성을 비교분석한 5개의 메타 분석이 있는데 모두 metformin + SU에 다른 약제를 추가한 결과이고 분석이다[3,24-27]. Metformin + SU에 TZD (-0.93%)나 SGLT2 억제제(-0.86%) 추가 시 DPP4 억제제(-0.68%)나 acarbose (-0.60%) 추가 시보다 혈당강하 효과가 우수하였다. 체중에 대해서는 2제 병용에서 언급하바와 같이 SGLT2 억제제는 유의한 체중 감소, TZD는 체중 증가와 관련되었고, 저혈당의 경우는 분석마다 결과가 다소 달랐으나 metformin + SU에 TZD를 추가할 경우 가장 많이 발생하였다[3,27]. 심혈관 안전성에 대해서는 3제 요법의 종류에 따른 유의한 차이가 없었으나[3] 이를 분석한 연구가 하나뿐이고 분석할만한 대규모 임상이 부족하다 생각된다. 이러한 결과들을 종합해 볼 때, metformin + SU + TZD가 혈당강하 효과에는 가장 좋은 조합이지만 체중과 저혈당 측면에서는 가장 불리한 조합으로 생각된다. Metformin + SU + SGLT2 억제제 병합은 혈당강하 효과로는 두 번째, 체중 감소의 측면에서는 가장 좋은 조합이고, metformin + SU + DPP4 억제제는 metformin + SU + SGLT2 억제제 또는 metformin + SU + TZD와 비교하여 혈당강하 효과가 상대적으로 약한 것으로 분석되었다. 국내에서 metformin + glimepiride로 잘 조절되지 않는 219명의 당뇨병 환자에서 gemigliptin을 추가한 연구에서는 당화혈색소가 0.87% 감소하였고[28], vildagliptin을 추가한 연구에서는 당화혈색소가 1.19% 감소하였다고 보고한 바 있어[29] 한국인에서 가장 효과적인 조합에 대한 추가적인 연구가 필요하다 하겠다.

결론

Metformin과의 2제 병용 혹은 metformin + SU와의 3제 병용에서 SGLT2 억제제와 TZD의 혈당강하 효과가 DPP4 억제제나 acarbose보다 우수하였으나 실제 당화혈색소의 차이는 0.1~0.2% 정도로 적었다. 이러한 차이가 통계

적으로는 유의할 수 있으나 임상적 의미는 크지 않다 생각된다. 보다 중요한 것은 같은 종류 혹은 같은 약제라 하더라도 환자 간 효능과 부작용의 발생 차이가 있다는 것이다. 따라서 2017년 당뇨병학회 약물요법 치료지침에서 제시한 각 약제의 효능, 저혈당 위험, 체중에의 영향, 심혈관 효과와 더불어 환자의 특성을 고려한 각 개인에의 맞춤요법이 필요하다.

REFERENCES

1. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care* 2015;38:384-93.
2. 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-2017 executive summary. *Endocr Pract* 2017;23:207-38.
3. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:313-24.
4. Zhou JB, Bai L, Wang Y, Yang JK. The benefits and risks of DPP4-inhibitors vs. sulfonylureas for patients with

- type 2 diabetes: accumulated evidence from randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2016;70:132-41.
5. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740-51.
6. Amate JM, Lopez-Cuadrado T, Almendro N, Bouza C, Saz-Parkinson Z, Rivas-Ruiz R, Gonzalez-Canudas J. Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2015;69:292-304.
7. Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;109:378-88.
8. Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Kwak SH, Park KS, Cho YM. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56:696-708.
9. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, Vilsbøll T. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0166125.
10. Buschur E, Sarma AV, Pietropaolo M, Dunn RL, Braffett BH, Cleary PA, Cowie C, Larkin ME, Wessells H, Nathan DM, Kim C; DCCT/EDIC Research Group. Self-reported autoimmune disease by sex in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes Care* 2014;37:e28-9.
11. Zinman B, Genuth S, Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study: 30th anniversary presentations. *Diabetes Care* 2014;37:8.
12. Ha KH, Kim DJ. Current status of managing diabetes mellitus in Korea. *Korean J Intern Med* 2016;31:845-50.
13. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, Balis DA, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941-50.
14. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:691-700.
15. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K, Capuano G, Canovatchel W; Canagliflozin DIA 2001 Study Group. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1232-8.
16. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, Mudaliar S, Chalamandaris AG, Kasichayanula S, Bogle A, Iqbal N, List J, Griffen SC. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetes Care* 2015;38:412-9.
17. Kim JH, Kim SS, Baek HS, Lee IK, Chung DJ, Sohn HS, Bae HY, Kim MK, Park JH, Choi YS, Kim YI, Hahm JR,

- Lee CW, Jo SR, Park MK, Lee KJ, Kim IJ. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in Korean patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Metab J* 2016;40:230-9.
18. Jin SM, Park CY, Cho YM, Ku BJ, Ahn CW, Cha BS, Min KW, Sung YA, Baik SH, Lee KW, Yoon KH, Lee MK, Park SW. Lobeglitazone and pioglitazone as add-ons to metformin for patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicentre, randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, phase III clinical trial with a 28-week extension. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:599-602.
 19. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
 20. Seong JM, Choi NK, Shin JY, Chang Y, Kim YJ, Lee J, Kim JY, Park BJ. Differential cardiovascular outcomes after dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sulfonylurea, and pioglitazone therapy, all in combination with metformin, for type 2 diabetes: a population-based cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0124287.
 21. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
 22. Mamza J, Mehta R, Donnelly R, Idris I. Important differences in the durability of glycaemic response among second-line treatment options when added to metformin in type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Ann Med* 2016;48:224-34.
 23. Kahn SE, Lachin JM, Zinman B, Haffner SM, Aftring RP, Paul G, Kravitz BG, Herman WH, Viberti G, Holman RR; ADOPT Study Group. Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on β -cell function and insulin sensitivity in ADOPT. *Diabetes* 2011;60:1552-60.
 24. Downes MJ, Bettington EK, Gunton JE, Turkstra E. Triple therapy in type 2 diabetes; a systematic review and network meta-analysis. *PeerJ* 2015;3:e1461.
 25. Lee CM, Woodward M, Colagiuri S. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes-a network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;116:149-58.
 26. Lozano-Ortega G, Goring S, Bennett HA, Bergenheim K, Sternhufvud C, Mukherjee J. Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin plus sulfonylurea. *Curr Med Res Opin* 2016;32:807-16.
 27. Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A, Salamucha I, Coleman CI. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabet Med* 2015;32:1530-40.
 28. Ahn CH, Han KA, Yu JM, Nam JY, Ahn KJ, Oh TK, Lee HW, Lee DH, Kim J, Chung CH, Park TS, Kim BJ, Park SW, Park HK, Lee KJ, Kim SW, Park JH, Ko KP, Kim CH, Lee H, Jang HC, Park KS. Efficacy and safety of gemigliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with combination treatment of metformin and sulphonylurea: a 24-week, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study (TROICA study). *Diabetes*

- Obes Metab 2017;19:635-43.
29. Hong AR, Lee J, Ku EJ, Hwangbo Y, Kim KM, Moon JH, Choi SH, Jang HC, Lim S. Comparison of vildagliptin as an add-on therapy and sulfonylurea dose-increasing therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes using metformin and sulfonylurea (VISUAL study): a randomized trial. Diabetes Res Clin Pract 2015;109:141-8.