

노인 당뇨병환자의 약물치료

순천향대학교 의과대학 내분비내과
목지오

Drug Therapy of Elderly Diabetic Patients

Ji Oh Mok

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Abstract

The elderly population has recently increased significantly, and therefore the number of elderly patients with diabetes is also rapidly increasing. There are many physical, mental, and societal differences among elderly diabetic patients. Therefore, before initiating any form of glucose-lowering therapy in the elderly, it is necessary to assess overall patient health status, coexisting illnesses, the social environment, and degree of cognitive function. The elderly may also be at increased risk of adverse events, particularly hypoglycemia, during drug therapy for glucose control. Glucose control should remain an individualized target while minimizing the risk of hypoglycemia in elderly diabetic patients. This article summarizes treatment options with respect to oral glucose-lowering agents and insulins that are effective in elderly patients. (J Korean Diabetes 2011;12:205-210)

Keywords: Drug therapy, Aged, Diabetes mellitus

205

The Journal of Korean Diabetes

서론

통계청 자료에 따르면 65세 이상 노인 인구 비율은 1980년에 총 인구의 3.8%였으나 2005년에는 9.1%로 증가하였다. 현재와 같은 추세라면 2018년에는 노인 인구가 총 인구의 14.3%로 고령사회에 진입하고, 2026년에는 20.8%로 본격적인 초고령 사회에 도달할 것으로 전망되고 있다. 노인 인구의 급증은 만성질환 발생의 증가를 의미하며 당뇨병은 가장 흔한 만성질환으로, 65세 이상의 노인들 중 최소한 20% 이상이 당뇨병을 가지고 있다[1-3]. 이러한 당뇨병환자의 폭발적 증가로 인한 급속히 늘어나는 의료비 부담과 환자들의 삶의 질 저하는 보다 적극적인 당뇨병의 예방과 치료를 강조하게 되었다.

노인 당뇨병환자에서 약물을 처방할 때는 몇 가지 주의해야 할 점들이 있다. 노인 환자들은 신장이나 간 기능이 저하되어 있고, 식사가 불규칙하며, 여러 가지 약물들의 작용에 의해 저혈당이 발생하기 쉽다. 반면에

노인 환자에서의 저혈당 증상은 젊은 사람에 비해 모호해서 빨리 인지하기 어렵고 저혈당 발생 시 회복이 늦다. 따라서 약물 사용 시 저용량부터 시작하고 서서히 증량해야 한다. 특히, 저혈당이 발생하기 쉬운 설폰요소제나 인슐린을 사용할 때는 저혈당에 대한 주의가 필요하다. 노인 당뇨병환자에서는 고혈압, 관상동맥 질환, 뇌졸중 등과 같은 동반질환들과 노인증후군(다약제 복용, 우울, 인지장애, 요실금, 낙상, 통증 등)같은 여러 기능장애가 빈번히 동반된다. 이러한 질환이나 장애 여부에 따라 노인들은 임상적 또는 기능적으로 매우 다양한 특성을 보이기 때문에 노인 당뇨병환자의 치료 시에는 여러 가지 요소들을 함께 고려해야 된다[4-7].

고혈당과 관련된 증상의 조절, 합병증 예방 등 당뇨병의 관리 목표는 노인 환자나 청장년 환자에서 다를 바 없으나, 노인에서는 환자의 임상적 특성 및 기능 상태를 고려해서 치료 목표를 설정해야 한다. 미국당뇨병학회에서는 노인 당뇨병환자의 사망률과 이환율을 최소화하기 위해 신체기능이나 인지기능에 문제가 없고,

충분한 여명이 기대되는 환자들은 젊은 성인에서와 유사한 혈당 치료 목표를 권고하고 있다. 반면 진행된 당뇨병 합병증을 동반하고 있거나 기대 여명이 짧은 경우, 심각한 인지 및 기능장애를 가지고 있는 환자에서는 저혈당이나 심혈관질환과 같은 심각한 합병증 발생에 의해 오히려 여명 단축의 우려가 보다 큼으로 개별적인 상황에 맞춰 덜 엄격한 혈당 관리를 권고하였다[4].

노인에서는 고령화와 관련된 인크레틴 호르몬의 변화가 인슐린 분비장애의 한 가지 원인으로 고려되고 있으며 당뇨병 발생의 초기 소견으로 식후 혈당의 증가 폭이 상대적으로 크고 공복 시간의 포도당 생성이 젊은 사람들과는 달리 증가되어 있지 않는 것으로 알려져 있다[5]. 노인 당뇨병환자에서 사용할 수 있는 당뇨병 치료제로 바이구아나이드제, 설폰요소제와 메글리티나이드제, 티아졸리디네디온제, 알파글루코시테이즈 억제제 등의 다양한 기전의 경구혈당 강하제와 새로운 당뇨병 치료제인 인크레틴 유사제와 인크레틴 증강제, 그리고 인슐린에 대해 알아보도록 하겠다.

본 론

1. 메트포르민(Metformin)

메트포르민은 당뇨병 치료의 1차 선택약제로서 현재 임상에서 사용 가능한 유일한 바이구아나이드(biguanide)계의 약물이다. 메트포르민의 주요 작용기전은 간에서 당신생(gluconeogenesis)을 억제하여 간의 포도당 생성을 감소시키고, 인슐린 표적 장기인 근육과 지방조직에서 인슐린민감도 개선에 의한 포도당 섭취를 증가시키는 것이다[8]. 메트포르민 사용에 따른 당화혈색소 감소효과는 약 1.5~2% 정도로 보고되고 있으며, 최대효과는 하루 2,000 mg 용량에서 관찰된다. 또한 메트포르민은 단독 또는 설폰요소제와 병합 사용 시 혈장 중성지방과 LDL 콜레스테롤 농도를 10~15% 정도 낮추고, 혈장 유리지방산의 농도를 감소시킬 뿐만 아니라 유리지방산의 산화를 억제시키는 추가적 효과를 얻을 수 있다. 또한 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)에서는 메트포르민으로 치료한 과체중의 당뇨병 환자에서 설폰요소제 및 인슐린 치료군에 비해 심근경색증, 뇌졸중, 사망을 포함한 대혈관합병증의 위험성이 유의하게 감소하는 것으로 나타났다[9].

메트포르민의 장점은 직접적인 인슐린분비 자극효과가 없어 단독요법에서 저혈당이 발생하지 않고, 체중 증가가 없다는 점이며 최근에는 암 발생을 억제한다는 보고도 있다[10]. 메트포르민 사용에 따른 부작용은 오심, 설사, 복부 불편감, 식욕부진 등과 같은 위장관계

증상으로 30%까지 보고되고 있지만, 이러한 증상들은 하루 500 mg의 저용량으로 시작하여 수주에 걸쳐 서서히 증량시키면 최소화 할 수 있다. 메트포르민은 비타민 B12와 엽산의 흡수장애를 유발할 수 있는데, 대부분 임상적으로 큰문제가 되지 않지만 노인에서는 위축성 위염이나 비타민 B12 결핍증이 상대적으로 많으므로 유의하여야 한다. 유산증은 매우 드물게 발생하지만 치명적인 부작용이 될 수 있으므로 신장질환(혈중 크레아티닌이 남성에서 > 1.5 mg/dL, 여성에서 > 1.4 mg/dL), 간질환, 알코올중독, 울혈성 심부전, 말초혈관질환, 폐쇄성폐질환과 같이 유산의 생산이 증가하거나 배설이 감소하는 상황에서는 사용하지 말아야 한다. 고령의 환자에서는 신기능에 대한 모니터링이 필요하고, 특히 80세 이상에서는 메트포르민을 사용하지 않는 것이 좋다. 그 외에도 수술 전 후, 조영제를 사용한 검사 시에는 48시간 전에 중단하여야 한다.

2. 설폰요소제(Sulfonylureas)

설폰요소제는 제2형 당뇨병환자의 치료에 사용된 최초의 경구 약제로서 췌장의 베타세포에 작용하여 직접적으로 인슐린을 분비시키는 약리 작용을 가지고 있다. 다양한 임상 연구에서 설폰요소제는 당화혈색소를 약 1.5% 정도까지 감소시키는 것으로 나타났다[11]. 설폰요소제의 가장 중요한 부작용은 저혈당과 체중 증가로, 저혈당은 주로 1세대 약제인 클로르프로파마이드와 글리벤클라마이드 사용 시 흔히 발생하였고, 체중은 약 2~4 kg 정도 증가하는 것으로 보고되고 있다. 노인 당뇨병환자에서 설폰요소제를 선택하는 경우 우선 연령 증가에 따른 간의 약물 대사능 감소로 인한 약물의 반감기 증가, 신장 기능의 저하에 의한 약물의 청소율이 감소, 그리고 복합 약물사용에 의한 약제 상호간 작용 등을 고려하여야 한다. 설폰요소제들 중 글리피지드(다이그린)는 주로 간에서 대사되어 비활성형의 대사물이 신장으로 배설되므로 고령의 환자나 신기능 감소 환자에서 저혈당 위험으로부터 안정하게 사용할 수 있는 대표적 설폰요소제에 속한다. 그 외에 노인에서 안정하게 사용할 수 있는 약제로는 글리클라짓(디아미크롱)을 들 수 있다. 글리클라짓은 글리피지드와 마찬가지로 비활성 대사물을 생성할 뿐 아니라 작용 시간이 상대적으로 짧아 안정적이지만 환자에 따라서 하루 2회 복용해야 하는 번거로움이 있을 수 있는 반면, 디아미크롱 MR (modified release)은 하루 한번 복용 가능한 제형으로 안정성과 편리성을 고루 갖춘 약제이다. 일반적으로 설폰요소제는 크레아티닌 청소율이 30 mL/min

미만인 환자에서는 사용하지 말아야 하지만 일부 약제들은 용량 조절과 함께 조심해서 사용할 수 있다.

3. 메글리티나이드제(Meglitinide)

메글리티나이드계열 약제로는 레파글리나이드(노보놈)와 미티글리나이드(글루팩스트), 그리고 나테글리나이드(파스틱)가 사용되고 있다. 이 약제들은 설폰요소제와 마찬가지로 췌장 베타세포를 자극하여 인슐린 분비를 증가시키지만 작용시간이 짧은 특징을 가지고 있어 하루 2~3회 식사 시간에 맞추어 복용함으로써 식후 혈당 조절에 사용된다. 메글리티나이드의 대사는 간에서 이루어지며, 배설은 약제별로 차이를 보여 레파글리나이드는 담즙으로 90%, 소변으로 8%가 배설되며, 나테글리나이드는 90%가 소변으로, 10%는 담즙으로 배설된다. 메글리티나이드 중 혈당강하 효과가 가장 큰 것은 레파글리나이드로 당화혈색소를 약 1% 정도 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있으며, 설폰요소제에 비해 빈도 및 정도가 약하긴 하지만 저혈당이 발생할 수 있으므로 노인 당뇨병환자에서는 점차적인 용량 증가와 주의 관찰이 필요하고 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만인 경우에는 사용하지 않는 것이 좋다[12].

4. 티아졸리디네디온제(Thiazolidinedione)

티아졸리디네디온제제는 PPAR- γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ)에 결합하여 간, 지방조직, 근육 등 말초조직에서 인슐린저항을 개선하는 약리기전을 가지고 있다. PPAR- γ 는 주로 지방조직에서 발현되어 지방세포의 분화에 관여하는 것으로 알려져 있으며, 인슐린민감도 개선에 대한 기전은 완전히 밝혀지지 않았지만 주로 지방조직에서 포도당 및 지방산의 섭취와 저장을 조절하고, 일부 아디포넥틴과 같은 인슐린민감도 증가와 관련된 아디포카인의 생성 조절과 연관되어 있다. 간에서 대사되며 대부분 담즙으로 배설됨으로 신기능이 떨어진 환자에서 용량조절이 필요 없으나 간질환이 있거나 2.5배 이상 간효소치가 증가한 환자에서는 사용할 수 없다. 현재 사용되고 있는 피오글리타존(pioglitazone)의 단독치료의 경우 당화혈색소를 0.5~1.4% 정도 감소시키며, 중성지방 감소, LDL-particle 농도와 크기 개선, 죽상경화반 감소 등의 심혈관 위험요인을 개선시키며 PRO-active Study (PRO-spective pioglitazone Clinical Trial in macro-Vascular Events)연구에서는 심혈관질환의 발생을 감소시키는 것으로 나타났다[13]. 약물의 부작용으로는 체중증가와 적혈구 수의 감소, 혈장 단백질 농도 감소,

혈액량의 증가, 체액저류 및 심비대 등이 알려져 있다. 따라서 이 약제는 NYHA class III, IV의 울혈성 심부전 환자에서는 사용할 수 없고, 간기능 저하 환자에서는 주의를 요한다. 또한 최근 연구에서는 여성 환자에서 골밀도 감소와 함께 골절 위험도 증가와 관련되어 있는 것으로 보고되고 있다[14].

5. 알파글루코시데이즈 억제제(α -glucosidase inhibitors)

알파글루코시데이즈는 소장내 존재하는 가수분해 효소로 흡수되지 않는 다당류와 이당류를 단당류로 분해하여 장에서 흡수되도록 하는 역할을 한다. 알파글루코시데이즈 억제제는 다당류 분해 효소인 글루코시데이즈를 경쟁적으로 억제하여, 주로 장의 상위부분에서 흡수되던 탄수화물이 전체 소장에서 흡수되도록 변화시켜 탄수화물의 흡수 지연에 의한 식후 혈당 조절효과를 가진다. 우리나라에서 사용되고 있는 약제로는 아카보스(글루코바이), 보글리보스(베이슨)가 있으며 아카보스는 천연 탄수화물과 유사한 화학구조를 가지고 있으며 소장의 상부에서 복합당으로부터 포도당이 유리되는 것을 80% 가량 억제한다. 임상 연구에서 아카보스는 제2형 당뇨병환자의 급격한 식후 혈당상승을 억제함으로써 인슐린 분비 자극 및 인슐린저항성의 감소를 나타내는 것으로 보고되었으며, 식후 간에서 중성지방의 생산을 억제시킨다는 연구 보고도 있다. 일반적으로 아카보스 단독 사용 시 당화혈색소는 0.5~0.7%, 설폰요소제나 메트포르민과 병합하였을 때 0.5~1.2% 감소된다[15]. 보글리보스는 아카보스와 달리 아밀레이즈는 억제시키지 않고 알파글루코시데이즈만을 더 선택적으로 억제시키기 때문에 비슷한 혈당조절 능력에 비해 소화기계 부작용이 적다. 또한 혈청 중성지방을 감소시키며, GLP-1의 분비를 자극하는 효과가 증명되어 알파글루코시데이즈 억제 효과 외에 추가적 효과도 생각할 수 있다. 약제의 부작용으로는 약 30%에서 복부 팽만감, 불쾌감, 설사 등의 소화기 부작용이 발생하지만 지속적인 사용에 의해 감소된다. 소량으로 시작하고 천천히 증량하는 경우 부작용을 감소시킬 수 있고 염증성 대장 질환, 크레아티닌 농도가 2.0 mg/dL 이상, 간경화가 있는 경우는 금기이다.

6. 인크레틴 유사체 및 증강제(Incretin mimetics and enhancers)

인크레틴은 경구 음식물 섭취 후 소장에서 분비되는 호르몬으로 주로 포도당 의존적으로 인슐린 분비를 증가시켜 정상 포도당 항상성을 유지하는 데 중요한 역할을 한다. 사람에서 주요 작용을 갖는 인크레틴은

십이지장과 공장에 존재하는 K 세포에서 분비되는 GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide)와 회장에 존재하는 L 세포에서 분비되는 GLP-1 (glucagon like peptide-1) 두 종류가 있다. 특히 GLP-1은 포도당 자극에 대한 인슐린 분비를 증강시킬 뿐 아니라 글루카곤 분비억제와 위배출속도 지연 효과도 가지고 있어 식전 및 식후혈당 감소에 효과적이다. 인크레틴은 식후 혈중에 분비된 후 DPP (dipeptidyl peptidase)-4라는 효소에 의해 약 1~2분 이내에 분해되어 빠르게 감소한다. DPP-4 효소를 선택적으로 억제하여 활성형 인크레틴의 혈중 농도를 증가시키는 약제가 현재 새로운 경구 당뇨병 치료제로 사용 중인 시타글립틴(자누비아)과 빌다글립틴(가브스)이며[16], 최근 출시된 삭사글립틴(온글리자)이다. 이외에도 여러 DPP-4억제제들이 개발되어 나올 예정이다. 65세 이상의 노인 당뇨병환자에서의 혈당강하 효과는 0.7~1.2%의 당화혈색소를 감소시키는 것으로 보고되고 있다[17].

단독으로 사용하였을 때 저혈당이 드물고 체중증가에 대한 부작용이 없는 장점이 있으며 신부전 환자에서는 용량 조절이 필요하다. 그 외 위장관 부작용에 있어서도 다른 약제에 비해 보다 안정적인 것으로 보고되고 있어 특히 노인 당뇨병환자에 좋은 치료제로 고려될 수 있겠다.

인크레틴에 기초한 또 다른 치료 약제는 천연 GLP-1 N 말단의 프롤린과 알라닌이 바뀌어 DPP-4에 저항성을 갖게 된 GLP-1 아날로그인 exendin-4이다. 이는 Gila Monster H. suspectum이라는 도마뱀의 독에서 분리되었고, GLP-1과는 약 53%의 상동성을 갖고 있다[18]. Exenatide (바이에타)는 합성 exendin-4로 하루에 2번 피하주사 하며, 주로 식후 혈당을 낮추어 당화혈색소를 0.8~1% 낮추는 것으로 보고되고 있다[19]. Exenatide의 부작용은 소화기계통의 증상(오심, 드물게 구토 또는 설사)들로 주로 투약 초기에 발생하며 시간이 지날수록 증상은 완화되는 것으로 알려져 있다. DPP-4억제제와 비교해 체중이 감소하는 것으로 보고되고 있어(1.75~3.8 kg) 고령의 당뇨병환자에 사용하는 경우 오히려 해로울 수 있으므로 주의를 요한다.

7. 인슐린(Insulin)

동물 인슐린에서 시작하여 사람 인슐린을 사용하던 시대에서 2000년도부터는 다양한 인슐린 아날로그들이 개발되어 나오면서 인슐린 치료에서도 많은 발전이 있었다. 과거 식후 혈당 관리에 주로 사용하던 속효성 인슐린(RI)은 매 식사 30~45분 전에 주사해야 하는

불편함과 저혈당 위험도가 상대적으로 높아 일상생활에 지장을 초래하는 경우가 많았다. 초속효성 인슐린은 속효성 인슐린의 이러한 단점들을 보완하고자 개발된 것으로 빠른 작용 시간과 짧은 지속시간을 가지고 있어 환자의 상태에 따라 식전 5~10분부터 식사 직후까지 편리한 시간에 주사할 수 있다는 장점과 함께 저혈당 위험을 줄여주었다. 중간형 인슐린(NPH)은 기저 인슐린 개념으로 주로 식전 혈당 조절에 사용되어 왔다. 작용 시간이 짧아 아침 공복혈당 조절이 어려운 경우 하루 2회 주사하는 번거로움이 있었고 저녁 전에 작용효과가 최대로 발현되어 저혈당 위험이 높았다. 최근 이러한 단점들을 보완하여 생리적인 기저 인슐린 분비 곡선과 보다 유사하도록 만들어진 새로운 인슐린이 지속형 인슐린 아날로그이며 인슐린 글라진과 인슐린 디터머가 이에 속한다. 인슐린 글라진은 낮은 산도에서 용해되며 피하주사 후 산성 용액이 중성화되면서 소형침전물을 형성하여 천천히 흡수되므로 24시간 효과가 유지되며 최대작용 시간이 없는 약동학적 특징을 보인다. 이러한 특징 때문에 하루에 한번 주사하는 기저 인슐린으로 사용되며, 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 연구에서 NPH와 비교하여 야간 저혈당 발생이 적은 것으로 보고되었다[20]. 또 다른 지속형 인슐린인 인슐린 디터머는 적은 용량에서는 작용 시간이 짧아 하루 2회 주사가 필요한 반면, 고용량에서는 글라진과 유사한 작용 시간을 보여 하루 1회 주사요법이 가능하다. 지속형 인슐린은 안전하고 1회 요법이 가능하다는 편리성을 가지고 있지만, 다른 인슐린과 혼합하여 사용할 수 없다는 단점이 있다.

인슐린 치료에서 가장 이상적인 혈당 관리 방법은 기저 인슐린과 함께 매 식전 초속효성 인슐린을 주사하는 다회 주사요법이다(basal-bolus 치료법). 그러나 이러한 인슐린 다회주사요법은 노인 환자에서 적용하기 어려운 경우가 많으므로 기존의 경구 약제를 일부 유지한 상태에서 지속형 인슐린을 먼저 추가하고, 필요에 따라 식전 초속효성 인슐린 주사를 1회 추가로 투여하는 방법이 선호된다[21]. 경구약제 치료 실패 환자에서 처음 기저 인슐린을 추가하는 경우 지속형 인슐린은 시간에 상관없이 아침과 저녁 모두 가능하며 10단위 정도로 시작하고 공복혈당을 70~130 mg/dL로 조절 목표로 삼아 2~3일에 한번씩 1~3단위씩 증량한다. 최근 점차 사용이 늘고 있는 프리믹스 인슐린은 특히 식후 혈당이 높은 고령의 환자에서 인슐린 다회주사요법을 대신하여 편리하게 사용할 수 있는 제제이다.

인슐린 치료 시작에 있어서 인슐린 글라진, NPH, 인슐린 디터머, 혼합형 인슐린 등 다양한 인슐린 중 어떤 것이 더 좋은지에 대한 확실한 근거는 아직 없다. 저혈당

에 취약한 노인 당뇨병환자에서 지속형 인슐린의 사용이 보다 효과적이고 안정적이라는 사실은 명확하나 중요한 것은 환자 개개인의 특성과 필요에 따라 가장 적절한 인슐린의 선택과 치료계획이 이루어져야 한다.

결론

노인 인구의 급증으로 노인 당뇨병환자도 급속히 증가되고 있다. 노인 당뇨병환자의 적극적인 혈당관리의 필요성은 많은 연구에서 확인되었다. 하지만 노인 당뇨병환자는 고령화에 따른 신체 기능장애, 인지장애, 정서적 불안정, 동반질환과 같은 많은 문제점들이 선행되어 있으므로 혈당 관리 목표 및 치료 약제를 선택하기 전에 충분한 평가가 필요하다.

노인 당뇨병환자에서 사용할 수 있는 당뇨병 치료제로 바이구아나이드제, 설폰요소제와 메글리티나이드제, 티아졸리디네디온제, 알파글루코시데이즈 억제제 등의 다양한 기전의 경구혈당 강하제와 새로운 당뇨병 치료제인 인크레틴 유사체와 인크레틴 증강제, 그리고 인슐린 등이 있다. 이러한 다양한 기전의 당뇨 치료제의 장점과 단점을 명확히 파악하여 환자 개개인이 가지고 있는 여러 가지 임상적 특성 및 기능 상태를 고려하여 당뇨병 약제를 선택해야 되겠다.

참고문헌

1. Korean Diabetes Association, Elderly Diabetes Investigation Team. Elderly diabetes mellitus. 2nd ed. Seoul: Korea medical book; 2010.
2. Baik SH, Choi KM, Cho YJ, Kim KO, Kim DR, Kim NH, Kim SG, Shin DH, Park IB, Choi DS. Prevalence of diabetes mellitus in elderly Korean in Southwest Seoul (SWS Study): comparison of 1997 ADA and 1985 WHO criteria in elderly Korean. *J Korean Diabetes Assoc* 2001;25:125-32.
3. Yu SH, Kwon MK, Lee YH, Kim HJ, Lee JJ, Park JH, Choi SH, Lim S, Park YJ, Kim KW, Jang HC. Effects of eating behaviors on health-related parameters in the elderly living in Seongnam city (Korean longitudinal study on health and aging study). *J Korean Geriatr Soc* 2008;12:138-45.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S11-61.
5. Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S. Hazzard's geriatric medicine and gerontology. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2009.
6. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA; California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(5 Suppl Guidelines):S265-80.
7. Fravel MA, McDanel DL, Ross MB, Moores KG, Starry MJ. Special considerations for treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:500-9.
8. Bosi E. Metformin-the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? *Diabetes Obes Metab* 2009;11 Suppl 2:3-8.
9. 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;352:854-65.
10. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care* 2010;33:1304-8.
11. Nyenwe EA, Jerkins TW, Umpierrez GE, Kitabchi AE. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2011;60:1-23.
12. Nattrass M, Lauritzen T. Review of prandial glucose regulation with repaglinide: a solution to the problem of hypoglycaemia in the treatment of type 2 diabetes? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 3:S21-31.
13. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Morkan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner 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.
14. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008;168:820-5.
15. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005;28:154-63.
16. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
17. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8:405-18.
18. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an

- exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem* 1992;267:7402-5.
19. Nelson P, Poon T, Guan X, Schnabel C, Wintle M, Fineman M. The incretin mimetic exenatide as a monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:317-26.
20. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M; HOE 901/300s Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000;23:1130-6.
21. Riddle MC. Glycemic management of type 2 diabetes: an emerging strategy with oral agents, insulins, and combinations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:77-98.