

당뇨병 주사제: Glucagon-Like Peptide-1 수용체작용제

이인국^{1,2,3}, 강은석^{1,2,3}

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 세브란스병원 당뇨병센터², 연세대학교 의과대학 내분비연구소³

Injectable Therapy for Diabetes Mellitus: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist

Inkuk Lee^{1,2,3}, Eun Seok Kang^{1,2,3}

¹Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine,

²Severance Hospital Diabetes Center,

³Institute of Endocrine Research, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

According to the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes guideline for treatment of diabetes, glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) is recommended in diabetic patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. This recommendation is based on the results of recent cardiovascular outcome trials of this kind of medications. GLP-1 RAs have a glucose lowering effect with weight loss and a lower incidence of hypoglycemia, and can improve cardiovascular outcomes such as three-point major cardiovascular events composed of death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke. Also, several GLP-1 RAs have beneficial effects on renal outcomes, mainly due to improvement in macroalbuminuria. In addition, high-dose liraglutide (3 mg/day subcutaneous injection) showed efficacy for reducing body weight. Therefore GLP-1 RA may be effective in patients with established cardiovascular disease, chronic kidney disease, and/or metabolic syndrome.

Keywords: Cardiovascular diseases, Diabetes mellitus, Glucagon-like peptide-1, Kidney diseases, Obesity

Corresponding author: Eun Seok Kang

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea, E-mail: edgo@yuhs.ac

Received: Aug. 1, 2019; Accepted: Aug. 5, 2019

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 © 2019 Korean Diabetes Association

서론

최근 미국당뇨병학회와 유럽당뇨병학회에서는 공동으로 당뇨병 진료지침 약제치료 부분을 개정해 발표했다. 제2형 당뇨병의 일차 치료로 메트포르민 사용을 권장하는 것은 이전 진료지침과 동일하였으나 메트포르민 단독치료로 혈당 조절의 목표에 도달하지 못하는 경우 이차약제 선택 시 환자의 동반 질환 여부를 고려해 약제를 선택하도록 권고한 점이 중요한 변화였다. 죽상경화성 심혈관질환(Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)이나 만성신장질환(chronic kidney disease)의 동반 여부를 확인하여 ASCVD가 동반된 환자에서는 이차약제로 유익한 심혈관질환 임상연구 결과가 증명된 glucagon-like peptide-1 수용체작용제(GLP-1 receptor agonist, GLP-1 RA)나 sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (단, 신장기능이 적절한 경우)를 우선적으로 사용하도록 권고하였다[1]. GLP-1 RA는 혈당 강하 효과뿐 아니라 체중 감소 효과가 있고 저혈당 발생은 적은 당뇨병 약제이다[2]. GLP-1 RA는 주사제로 개발되었으나 현재 경구용 제제에 대한 임상연구가 진행되고 있고, 중간 보고에 따르면 고무적인 결과를 보여주고 있어 향후 이 계통의 약제가 당뇨병 치료의 중심이 될 가능성이 커지고 있다. 본 원고에서는 GLP-1 RA의 종류, GLP-1 RA의 혈당 강하 효과, GLP-1 RA의 혈당 강하 이외의 효과(심혈관/신장 보호 효과 및 비만 치료제로서의 사용), 안전성 및 부작용에 대해서 정리해 보고자 한다.

본론

1. GLP-1 RA의 종류

GLP-1 RA 중 주사제로는 albiglutide (30 or 50 mg QW, once weekly), dulaglutide (0.75 or 1.5 mg QW, 트루리티, Trulicity®; Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA), exenatide (5 µg or 10 µg BID, twice a day, 바이에타, Byetta®; AstraZeneca, Cambridge, UK) 또는 2 mg

QW (바이두리언, Bydureon®; AstraZeneca), liraglutide (1.2 or 1.8 mg QD, once a day, 빅토자, Victoza®; Novo Nordisk, Bagsværd, Denmark; 3 mg QD, 삭센다, Saxenda®; Novo Nordisk), lixisenatide (10 µg or 20 µg QD, 릭수미아, Lyxumia®; Sanofi-Aventis, Paris, France), semaglutide (0.5 or 1 mg QW) 총 6종류가 있으나 현재 한국에서는 albiglutide와 semaglutide는 아직 사용허가를 받지 못했다. GLP-1 RA는 작용시간에 따라 분류하여 단기간 작용(short-acting)하는 약제로 exenatide, lixisenatide가 있고 지속작용(long-acting)하는 약제로 albiglutide, dulaglutide, exenatide QW, liraglutide, semaglutide QW가 있다[3].

2. GLP-1 RA의 혈당 강하 효과

제2형 당뇨병의 일차 치료제는 메트포르민이지만 메트포르민을 사용하지 못하는 금기 사항이 있을 경우 단일제로 GLP-1 RA를 사용할 수 있다[4]. GLP-1 RA의 혈당 강하 효과는 당화혈색소 감소에 있어서 0.3~1.9%까지 다양하며 특징적으로 단기작용 GLP-1 RA는 위 배출 시간 지연 효과로 인해 식후 혈당 조절에 더 큰 효과를 보여주었고 지속작용 GLP-1 RA는 24시간 혈당 커브를 아래로 이동시켜 전체적인 혈당 조절 효과에 강점을 보였다[3]. GLP-1 RA는 혈당 강하 측면에서 작용 기전이 겹칠 수 있는 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 억제제 이외의 여러 종류의 약물과 병용 사용이 가능한데 메트포르민과 설폰요소제 사용 환자에서 exenatide 또는 dulaglutide를 추가 사용한 연구[5,6], 메트포르민 사용 환자에서 dulaglutide, liraglutide, lixisenatide를 추가 사용한 연구[7,8], 설폰요소제를 사용하고 있는 환자에서 dulaglutide, lixisenatide를 추가 사용한 연구[9,10], dapagliflozin 사용 환자에서 exenatide 추가한 연구[11], 경구용 약제에 albiglutide, liraglutide를 추가한 연구[12], pioglitazone에 dulaglutide, albiglutide를 추가한 연구[13,14]에서 효능과 안정성이 검증되었다. 또한 GLP-1 RA를 기저인슐린과 병용하여 사용한 연구 결

과도 많은데 기저인슐린을 사용하는 환자에서 liraglutide를 추가한 임상연구[15,16], 인슐린 데글루텍과 liraglutide 복합요법 연구[17,18], 글라진 인슐린과 lixisenatide 병합 연구[19], 인슐린펌프 사용 환자에서 exenatide 추가요법 연구[20], 한국인에서 기초인슐린에 exenatide 병합연구[21], 한국인에서 기초인슐린과 설폰요소제 병합 환자에서 lixisenatide 추가 연구[22] 등이 보고되어 있다. 현재 국내에서 사용 가능한 인슐린, GLP-1 RA 복합제는 솔리쿠아 (Soliqua®; Sanofi-Aventis, Paris, France, 인슐린 글라진과 lixisenatide 2:1 fixed ratio co-formulation)가 있다.

3. GLP-1 RA의 혈당 강하 이외의 효과(심혈관/신장 보호 효과 및 비만 치료제로서의 사용)

1) 심혈관 효과

GLP-1 RA의 전향적 심혈관질환 안정성 대규모 연구는 현재까지 여섯 가지가 발표되었는데 ELIXA (The Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome)의 lixisenatide [23], LEADER (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results)의 liraglutide [24], SUSTAIN-6 (The Preapproval Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes)의 semaglutide [25], EXSCEL (The Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering) 연구의 extended-release exenatide [26], HARMONY (albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease) 연구의 albiglutide [27], 그리고 REWIND (dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes) 연구의 dulaglutide [28]가 있다. 상기 여섯 개의 심혈관질환에 대한 임상연구 결과 ELIXA 연구와 EXSCEL 연구에서는 위약 대비 심혈관질환 안정성에 대한 비열등성을 입증하였으며 LEADER 연구, SUSTAIN-6 연구, HARMONY 연구 및 REWIND 연구에서는 위약 대비 일차 종말점인 3 point

major adverse cardiovascular events (MACE: 심혈관질환에 의한 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)를 유의하게 감소시켰다. 이 중 liraglutide만이 모든 원인에 의한 사망과 심혈관질환에 의한 사망에 유의한 감소를 보여주었으며 albiglutide에서만 치명적, 비치명적 심근경색 발생을 유의하게 감소시켰고 semaglutide와 dulaglutide에서만 비치명적 뇌졸중을 유의하게 감소시켰다(Table 1) [26]. 이러한 각 약제마다 심혈관질환 각각의 종말점에 미치는 효과가 달라서 심혈관질환에 대한 유익한 효과를 모든 GLP-1 RA의 효과로 일반화 시킬 수 있는 지에 대한 의문점은 남아있다. REWIND 연구를 제외한 5가지 연구에 대한 메타분석[29] 결과, 위약 대비 GLP-1 RA는 일차 종말점으로 3 point MACE의 상대 위험도를 12% 감소시켰다(hazard ratio [HR], 0.88; 95% confidence interval [CI], 0.84~0.94; $P < 0.001$). 또한, 특별히 이전에 ASCVD가 있었던 군에서는 GLP-1 RA가 3 point MACE의 상대 위험도를 14% 감소시킨 반면(HR, 0.86; 95% CI, 0.80~0.93; $P = 0.002$), 이전에 ASCVD가 없었던 군에서는 GLP-1 RA의 3 point MACE 상대 위험도 감소가 없었다(HR, 1.01; 95% CI, 0.87~1.19; $P = 0.81$). 심부전에 의한 입원 감소에 있어서는 GLP-1 RA의 유의한 효과는 없었다(HR, 0.93; 95% CI, 0.83~1.04; $P = 0.20$).

2) 신장 효과

신장 보호 효과를 반영하는 지표들에는 여러 가지가 있는데 macroalbuminuria의 감소, 혈청 크레아티닌 수치 배가의 감소, estimated glomerular filtration rate (eGFR) 감소의 저하, 투석 및 신장 이식 필요의 감소 등이 있고 [24,25,28], REWIND 연구를 제외한 5가지 연구의 메타분석[29]에 의하면 GLP-1 RA는 신장질환 악화의 상대 위험도를 18% (HR, 0.82; 95% CI, 0.75~0.89; $P < 0.001$) 유의하게 감소시켰다. 특징적인 것은 이러한 상대 위험도의 감소는 주로 macroalbuminuria의 감소에 의하여 macroalbuminuria에 대한 결과를 제외하였을 때에는 GLP-1 RA의 혈청 크레아티닌 수치의 배가 위험에 대한 영

Table 1. Comparison of GLP-1 RAs in prospective cardiovascular studies

Study	ELIXA	LEADER	EXSCEL	SUSTAIN-6	HARMONY	REWIND
Medication	Lixisenatide	Liraglutide	Exenatide	Semaglutide	Albiglutide	Dulaglutide
3P MACE	1.02 (0.89~1.17)	0.87 (0.78~0.97)	0.91 (0.83~1.00)	0.74 (0.58~0.95)	0.78 (0.68~0.90)	0.88 (0.79~0.99)
4P MACE		0.88 (0.81~0.96)				
CV death	0.98 (0.78~1.22)	0.78 (0.66~0.93)	0.88 (0.76~1.02)	0.98 (0.65~1.48)	0.93 (0.73~1.19)	0.91 (0.78~1.06)
Non-fatal MI	1.03 (0.87~1.22) ^a	0.88 (0.75~1.03)	0.97 (0.85~1.10) ^a	0.74 (0.51~1.08)	0.75 (0.61~0.90) ^a	0.96 (0.79~1.16)
Non-fatal stroke	1.12 (0.79~1.58) ^b	0.89 (0.72~1.11)	0.85 (0.70~1.03) ^b	0.61 (0.38~0.99)	0.86 (0.66~1.14) ^b	0.76 (0.61~0.95)
Hospitalized HF	0.96 (0.75~1.23)	0.87 (0.73~1.05)	0.94 (0.78~1.13)	1.11 (0.77~1.61)		0.93 (0.77~1.12)
All cause death	0.94 (0.78~1.13)	0.85 (0.74~0.97)	0.86 (0.77~0.97)	1.05 (0.74~1.50)	0.95 (0.79~1.16)	0.90 (0.80~1.01)
CV death + HHF					0.85 (0.70~1.04)	
Renal outcome		0.78 (0.67~0.92) ^c		0.64 (0.46~0.88) ^d		0.85 (0.77~0.93) ^e

The data are expressed as hazard ratio (95% confidence interval). All causes mortality in exenatide was not considered to be statistically significant on the basis of the hierarchical testing plan [26].

GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; ELIXA, The Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome; LEADER, The Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results; EXSCEL, The Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering; SUSTAIN-6, The Preapproval Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes; HARMONY, albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease; REWIND, dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes; 3P MACE, three-point major adverse cardiovascular events; 4P MACE, four-point major adverse cardiovascular events; CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction; HHF, hospital admission for heart failure.

^aIncludes both fatal and non-fatal MI.

^bIncludes both fatal and non-fatal stroke.

^cNew-onset persistent macroalbuminuria, or persistent doubling of serum creatinine level and creatinine clearance per MDRD < 45 mL/min/1.73 m², or the need for continuous renal replacement therapy (in the absence of an acute reversible cause) or death due to renal disease.

^dNew or worsening nephropathy includes persistent macroalbuminuria, persistent doubling of serum creatinine level and creatinine clearance of less than 45 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area (according to the Modification of Diet in Renal Disease criteria), or the need for continuous renal-replacement therapy.

^eNew macroalbuminuria, a sustained decline in estimated glomerular filtration rate of 30% or more from baseline, or chronic renal replacement therapy.

향이 유의하지 않았다(HR, 0.92; 95% CI, 0.80~1.06; *P* = 0.24). 이러한 경향은 REWIND 연구에서도 유사하게 나타났는데 새로운 macroalbuminuria 발생, 임상시작부터 eGFR의 30% 이상 감소, 신장대체요법 시작으로 구성된 총 신장 사건은 dulaglutide군에서 유의하게 적게 나타났지만(HR, 0.85; 95% CI, 0.77~0.93; *P* = 0.0004), 구성 성분 각각을 따로 볼 때는 새로운 macroalbuminuria 발생 예방에 대해서만 GLP-1 RA의 효과가 유의하였다(HR, 0.77;

95% CI, 0.68~0.87; *P* < 0.0001) [30].

3) 비만 치료제로서의 GLP-1 RA 사용

고용량의 liraglutide는 비만 치료제로서의 효과를 SCALE Obesity and Prediabetes 연구[31]에서 입증하였다. 이 연구에서는 3,731명의 당뇨병이 없는 비만 환자 (body mass index [BMI] ≥ 30 kg/m² 또는 BMI ≥ 27 kg/m²이면서 이상지질혈증이나 고혈압이 동반된 환자)

를 대상으로 56주간 이중맹검으로 2:1 무작위배정을 하여 2,487명에서는 liraglutide 3.0 mg을 매일 피하주사하고 1,244명에서는 위약을 투여하여 최소 5%의 체중 감소와 10% 이상의 체중 감소를 이룬 환자들의 비율을 두 일차 종말점으로 임상 시험을 진행하였다. 환자들의 치료 시작 시 나이는 45.1 ± 12.0 세였으며 평균 체중은 106.2 ± 21.4 kg 이었고, 평균 BMI는 38.3 ± 6.4 kg/m²였다. 총 78.5%의 환자가 여성이었으며 61.2%에서는 당뇨병 진단계였다. 양 군에서 모두 식사 요법과 운동을 병행하였다. 56주 치료 후에, liraglutide를 투여한 군에서는 평균 8.4 ± 7.3 kg의 체중 감소가 있었고, 위약군에서는 2.8 ± 6.5 kg의 체중 감소가 있었으며, 양 군의 차이는 -5.6 kg (95% CI, $-6.0 \sim -5.1$; $P < 0.001$)으로 유의하였다. Liraglutide군의 63.2% 및 위약군의 27.1%에서 최소 5%의 체중 감소가 있었으며 ($P < 0.001$), 각각 33.1%와 10.6%에서 10% 이상의 체중 감소가 있었다($P < 0.001$). 이러한 임상연구 결과를 근거로 liraglutide 3.0 mg은 식사, 운동을 병용하여 사용하면 유의한 체중 감소와 대사 지표 호전을 보이므로 liraglutide는 체중 감소를 목표로 사용할 수 있게 되었다.

4. 안전성 및 부작용

GLP-1 RA의 가장 흔한 부작용은 소화기 계통 이상반응(오심, 구토 및 설사)이며, 오심 및 구토는 용량-의존적 위배출 시간의 지연으로 인해 발생한다. 설사의 경우 기전은 분명하지 않지만 이러한 이상반응들은 대개 그 강도가 경증에서 중등증 정도이며 시간이 지나면서 수주에서 수개월 이내에 감소한다[3]. GLP-1 RA는 위약과 비교하여 부작용으로 저혈당, 췌장염, 췌장암, 갑상선 수질암의 위험도를 증가시키지 않았고 중대한 부작용의 위험을 위약 대비 증가시키지 않았다[23-28].

결론

제2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 위해 사용할 수 있는

GLP-1 RA는 혈당 강하 효과 외에 저혈당 위험이 적고 체중 감소 효과가 있으며 여러 가지 혈당강하제 및 인슐린과 병용해서 사용할 수 있는 약제이다. 또한 ASCVD가 동반된 환자에게는 심혈관계 이득이 있는 GLP-1 RA를 먼저 사용하도록 미국, 유럽 당뇨병학회에서도 권고하고 있고 대한 당뇨병학회의 이번 개정판 진료지침에서도 아래와 같이 권고하였다[4].

1. GLP-1 RA는 단독으로, 혹은 DPP-4 억제제를 제외한 경구약제와 병합하여 사용할 수 있다. [근거수준 A, 권고등급 I]
2. GLP-1 RA는 기저인슐린과 병용할 수 있다. [근거수준 A, 권고등급 I]
3. ASCVD가 동반된 당뇨병 환자에게는 GLP-1 RA 중 심혈관질환 예방 효과가 입증된 약제를 우선적으로 고려한다. [근거수준 A, 권고등급 IIa]

REFERENCES

1. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care 2019;42(Suppl 1):S90-102.
2. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Diabetes Obes Metab 2016;18:203-16.
3. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? Diabetes Metab Res Rev 2019;35:e3070.
4. Kang ES. Pharmacologic therapy for Diabetes mellitus- Injection therapy for type 2 diabetes: glucagon-Like Peptide-1 receptor agonist. In: Korean Diabetes Association, ed. 2019 treatment guideline for diabetes.

- 6th ed. Seoul: SeoulMedcus; 2019. p65-8.
5. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care* 2015;38:2241-9.
 6. Gao Y, Yoon KH, Chuang LM, Mohan V, Ning G, Shah S, Jang HC, Wu TJ, Johns D, Northrup J, Brodows R. Efficacy and safety of exenatide in patients of Asian descent with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin or metformin and a sulphonylurea. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:69-76.
 7. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivaneck Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:849-58.
 8. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-daily liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: a 26-week randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2016;39:1501-9.
 9. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, Pintilei E, Fahrback JL, Jiang HH, Shell J, Robertson KE. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab* 2016;18:475-82.
 10. Rosenstock J, Hanefeld M, Shamanna P, Min KW, Boka G, Miossec P, Zhou T, Muehlen-Bartmer I, Ratner RE. Beneficial effects of once-daily lixisenatide on overall and postprandial glycemic levels without significant excess of hypoglycemia in type 2 diabetes inadequately controlled on a sulphonylurea with or without metformin (GetGoal-S). *J Diabetes Complications* 2015;28:386-92.
 11. Frias JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Dong F, Öhman P, Jabbour SA. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004-16.
 12. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, Ye J, Scott R, Johnson S, Stewart M, Rosenstock J. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:289-97.
 13. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, Kuhstoss D, Lakshmanan M. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014;37:2159-67.
 14. Reusch J, Stewart MW, Perkins CM, Cirkel DT, Ye J, Perry CR, Reinhardt RR, Bode BW. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 1 trial): 52-week primary endpoint results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled on pioglitazone, with or without metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1257-64.
 15. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, Lahtela JT, de Loreda L, Tornøe K, Boopalan A, Nauck MA. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;170:1056-64.
 16. Vanderheiden A, Harrison L, Warshauer J, Li X, Adams-

- Huet B, Lingvay I. Effect of adding liraglutide vs placebo to a high-dose insulin regimen in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:939-47.
17. Freemantle N, Mamdani M, Vilsbøll T, Kongsø JH, Kvist K, Bain SC. IDegLira versus alternative intensification strategies in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin therapy. *Diabetes Ther* 2015;6:573-91.
18. Gough SC, Bode BW, Woo VC, Rodbard HW, Linjawi S, Zacho M, Reiter PD, Buse JB. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:965-73.
19. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G, Takami A, Guo H, Niemoeller E, Souhami E, Bergenstal RM. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39:1972-80.
20. Li FF, Jiang L, Fu L, Zhu HH, Zhou P, Zhang D, Su XF, Wu JD, Ye L, Ma JH. Exenatide add-on to continuous subcutaneous insulin infusion therapy reduces bolus insulin doses in patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled, open-label trial. *Diabetes Ther* 2017;8:177-87.
21. Yoon KH, Hardy E, Han J. Exenatide versus insulin lispro added to basal insulin in a subgroup of Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2017;41:69-74.
22. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A; EFC10887 GETGOAL-L Asia Study Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab* 2012;14:910-7.
23. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
24. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
25. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
26. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Öhman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
27. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29.

28. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.
29. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:2022-31.
30. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Botros FT, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:131-8.
31. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DCW, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JPH; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.