

인크레틴을 이용한 새로운 당뇨병 치료제

경희대학교 의과대학 내분비대사내과

오 승 준

New Therapeutics for Diabetes Using Incretin Hormone

Seungjoon Oh

Department of Endocrinology and Metabolism, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

New therapeutics for type 2 diabetes using incretin hormone were introduced recently. Incretin-based therapies consist of two types: GLP-1 agonists mainly acting on the GLP-1 receptor and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP-4 inhibitors). The former is resistant to DPP-4 and injectable. The latter is oral medications raising endogenous GLP-1 by inhibiting the degrading enzyme DPP-4. The incretin based therapies are promising and more commonly used due to their action and safety profile. Stimulation of insulin secretion by these drugs occurs in a glucose-dependent manner. Incretin based therapies have low risk for hypoglycemia. The subsequent review outlines evidence from selected clinical trials of the currently available GLP-1 agonists, exenatide and liraglutide, and DPP-4 inhibitors, sitagliptin and vildagliptin. (Korean J Med 2011;80:625-634)

Keywords: Incretin; GLP-1; DPP-4 inhibitors; Diabetes

제2형 당뇨병은 질병의 자연사 자체가 점차 진행되는 특성을 갖고 있기 때문에 치료방법이 일률적인 형태가 되기 어렵다. 환자가 비만을 동반하고 있는지, 당뇨병의 유병기간은 어느 정도인지, 이전 치료에 대한 반응이 어떠한지, 환자의 생활양식은 어떠한지 등을 고려하여 환자에게 적절한 치료 방법을 의사가 선택해 줘야 한다. 그렇기 때문에 당뇨병 치료 권고안들은 대부분 알고리즘의 형태를 갖고 있어 환자에게 적절한 처방을 단계별로 선택할 수 있도록 되어 있다. 진단받은 지 얼마 되지 않은 초치료 환자의 경우 치료적 생활양식 교정과 단일 약제로 시작을 하지만, 일정한 기간 내에 치료 목표에 도달하지 않을 경우 여러 약제의 병용 또는 인슐린 치료 등을 통해 목표 혈당을 달성하도록 하고 있다. 당뇨병 치료의 궁극적인 목표는 당뇨병으로 인한 합병증 예방과 이로 인한 조기 사망을 예방하기 위함이고, 이 목표에 도달할 수 있는 최대한의 이익을 환자에게 제공하는

것이 가장 적절한 치료 방법이다.

당뇨병 환자의 합병증과 사망률을 줄이기 위해서는 죽상 경화증에 관한 모든 위험인자에 대해 다각적인 중재가 반드시 필요하다[1]. 혈당 조절에 관해서는 미국당뇨병협회(ADA)와 유럽당뇨병학회(EASD) 모두에서 공통적으로 치료적 생활습관교정과 함께 메트포르민 사용을 권하고 있다[2]. 메트포르민은 비만한 2형 당뇨병 환자에서 체중 증가를 일으키지 않으며, UKPDS 연구에서 저혈당을 유발하지 않고 심혈관계 합병증을 15년 동안 약 35% 감소시킨 결과[3]가 입증되어 현재의 일차 약제로 권고하고 있다. 그 밖에 로시글리타존도 메트포르민과 같이 당뇨병의 진행을 억제하고 약제의 치료 실패가 메트포르민보다 우월한 것으로 증명되었지만 [4] 체중 증가와 울혈성심부전의 위험성이 증가하며 메트포르민에 비해 비용대효과 면에서 우월하지는 않기 때문에 일차 약제로 사용을 권고하지는 않는다. 현재 우리가 선택할 수

있는 약제들 중에서 설폰요소제, 글리나이드, 치아졸리디네 디온, 인슐린은 체중증가라는 약점을 갖고 있으며, α 글루코시다제억제제만이 체중 증가에 대해서 중성적이지만 약제의 효과가 강력하지 못하고 고창이라는 부작용을 갖고 있기 때문에 사용에 제한점이 있다.

인크레틴(incretin)은 본래 소화기관에서 분비되는 호르몬으로써, 영양분이 장관 내에서 흡수되는 동안 분비되어 인슐린 분비를 증가시키는 효과를 갖는 물질을 이야기한다. 이러한 효과는 혈당에 비례하여 이루어진다. 인체에서 분비되는 인크레틴에는 크게 글루카곤양 펩티드-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1), Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)이 있다. GLP-1과 GIP 모두 인슐린 분비를 증가시키는 인크레틴 호르몬이지만 GLP-1만이 글루카곤 분비를 억제시킬 수 있는 능력이 있고, GIP는 2형 당뇨병에서는 인크레틴 효과가 거의 없기 때문에 최근에 개발되는 당뇨병 약제들 역시 GLP-1을 주로 겨냥하여 개발되고 있다. GLP-1은 30개의 아미노산으로 구성되어 있으며, 장관 내의 L세포에서 분비되고 proglucagon 유전자에 부호화 되어 있으며, 장관과 뇌에서는 전사 후 과정의 차이에 의해 글루카곤 대신에 GLP-1이 만들어진다.

GLP-1은 음식 섭취에 반응하여 분비되며, dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV)라는 효소에 의하여 매우 빠른 속도로 불활성화된다. GLP-1의 주 작용은 인슐린 분비를 작용하는 것(인크레틴 호르몬으로써의 작용)과 글루카곤 분비를 억제시키는 역할을 하며 이로 인해 식후 혈당 상승을 제한하는 결과를 만든다. 또한 위장관의 운동과 분비를 억제하여 enterogastrone의 역할을 하고 회장차단(ileal break) 기전의 일부를 수행한다. GLP-1은 섭식과 식욕의 생리적 조절에도 관여하는 것으로 보인다. 이러한 작용들에 의해 GLP-1 또는 GLP-1 수용체 작용제들은 제2형 당뇨병의 치료를 위한 약제들로 고려의 대상이 되어 왔다. 약제로 사용할 수 있기 위해서는 DPP-IV에 저항성을 갖고 GLP-1 수용체에 작용하는 GLP-1 유사체(analogue)와 DPP-IV를 억제하여 체내의 GLP-1를 증가시키는 DPP-IV 억제제의 두 가지 방법이 개발되어 있다. 현재 이 계열의 약물은 크게 GLP-1 유사체와 DPP-IV 억제제로 나눌 수 있는데, 전자는 주사제로 그리고 후자는 경구약물로 투여하도록 되어 있다. 두 약제 모두 혈중 GLP-1의 농도를 증가시키는 특징이 있다. GLP-1은 글루카곤 분비를 억제하고 포도당 농도에 비례한 인슐린 분비 자극을 증강시키는 역할을

수행하여 저혈당의 발생 위험성 없이 혈당을 낮출 수 있는 이상적인 당뇨병 약제로서의 면을 갖고 있다. GLP-1 유사체는 생리적인 GLP-1의 혈중 농도 이상을 유지하여 혈당 감소 효과 이외에 체중 감소 및 위 배출 속도를 지연시키는 효과를 얻을 수 있는 반면에 DPP-4 억제제는 체내에서 만들어진 GLP-1의 분해를 억제시키는 약제이기 때문에 인체에서 만들어진 GLP-1의 전체 생산량을 넘어갈 수 없는 한계를 갖고 있다. 그러므로 DPP-4 억제제는 GLP-1 유사체와 달리 체중 감소효과 및 위배출 속도 지연은 기대할 수 없다. 현재까지 출시된 DPP-4 억제제로는 sitagliptin과 vildagliptin 두 종류가 있으며, 이 외에도 20개 정도의 DPP-4 억제제가 개발되고 임상시험 중에 있다. DPP-4 억제제가 사용되기 시작 한 후, 아래와 같은 많은 장점으로 인하여 많은 2형 당뇨병 환자들에게 쓰고 있지만 다른 한 편에서는 사용을 주저하게 만드는 이유들도 있다.

DPP-4 억제제를 사용을 선호하게 되는 이유들

1. 체중에 대한 영향이 없음
2. 낮은 저혈당의 위험성
3. 심각한 이상 반응 없음
4. 심혈관계에 대한 긍정적인 가능성
5. 췌도 베타세포에 대한 보호 효과

DPP-4 억제제 사용을 주저하게 만드는 이유들

1. 장기간 임상연구 결과의 부족
2. 장기간의 안정성에 대한 자료 부족
3. 고가의 치료비

Vildagliptin

Vildagliptin은 DPP-4 억제제 중 가장 먼저 개발된 약제로 가역적이고 DPP-4와 경쟁적인 억제작용을 하는 제제이다. 경구로 100 mg의 vildagliptin을 복용하였을 경우 DPP-4의 90% 정도가 억제된다, 효과는 약 12시간 정도 지속되며, 24시간이 되었을 때 50% 정도로 효과가 감소된다. 그래서 vildagliptin은 하루 2번을 복용해야 약효가 지속된다. 복용 후 약 1시간 정도에 최고 농도에 이른다. 복용한 약물의 85%는 소변으로 배설되고 나머지가 대변으로 배설된다.

Vildagliptin을 이용한 임상연구들 중 단독요법에 관한 것

으로는 Ristic 등[5]이 12주간 279명의 치료를 받은 적 없는 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 다양한 용량(25 mg bid, 25 mg, 50 mg, 100 mg qd)의 vildagliptin을 투여한 결과를 본 것이 최초의 연구이다. 기저 HbA1c는 7.7%였고, 환자들 중 50 mg qd와 100 mg qd로 투여한 경우가 기저치로부터 0.56 및 0.53% 감소하여 통계적으로 의미가 있었다. 이와 비슷한 연구가 일본인들을 대상으로 진행되었는데, 10 mg, 25 mg, 50 mg의 vildagliptin을 투여하여 용량 의존적으로 HbA1c가 각각 0.53, 0.67, 0.92% 기저치로부터 혈당이 감소한 반면 위약군은 0.28% 증가하였다[6]. Rosenstock 등[7]은 vildagliptin 100 mg/day와 rosiglitazone 8 mg/day를 267명의 제2형 당뇨병 환자에게 24주간 투여하여 효과를 비교하였다. 평균 HbA1c는 vildagliptin 군에서 1.1% 감소한 반면, rosiglitazone 군에서는 1.3% 감소하였지만 통계적으로 차이는 없었다. 양 군 모두 기저 HbA1c가 높은 사람들에서 혈당개선이 더 많이 되었다. 그러나 체중의 변화는 rosiglitazone 군이 1.6 kg 증가한 반면 vildagliptin 군은 치료 전후 큰 차이가 없었다. 대부분의 단독 요법 연구에서 보여 준 결과는 vildagliptin 복용 후 식후혈당이 개선된다는 사실이었다[8]. 이는 약제의 기전이 췌도세포의 인슐린 분비능을 증가시키기 때문으로 생각된다.

다른 경구약제와 병용투여 한 연구들에서는 vildagliptin과 메트포르민의 병용투여가 가장 초기에 이뤄진 연구였다. 약물치료를 한 적이 없는 제2형 당뇨병 환자들 1,179명을 대상으로 메트포르민 1,000 mg bid에 vildagliptin 50 mg bid를 같이 투여하고 저용량 병합요법으로는 metformin 500 mg bid에

vildagliptin 50 mg bid를 투여하여 단독요법과 비교하였다[9]. 단독요법에 비해 병합요법이 혈당감소에 대해 훨씬 더 효과적이었으며, 저용량 병합요법은 고용량에 비해 약제의 부작용이 현저히 적은 결과를 보였다. Garber 등[10]은 332명의 설폰요소제로 혈당이 충분히 조절되지 않는 2형 당뇨병 환자들에게 vildagliptin 50 mg 또는 100 mg을 추가하여 혈당감소효과를 비교하였다. Vildagliptin 50 mg을 추가한 군은 기저치로부터 $0.58 \pm 0.1\%$ 감소하였고, 100 mg을 추가한 군은 $0.63 \pm 0.1\%$ 감소하였다. 두 군 모두 식후고혈당의 개선이 저명하였고 저혈당의 발생은 고용량 군에서 3.6%, 저용량 군에서 1.2% (위약군 0.6%) 발생하였다.

Sitagliptin

Sitagliptin은 매우 선택적이며, 완전히 가역적인 DPP-4 효소 억제제로 개발되었다. 이 약제는 경구투여 후 흡수가 잘 되고, 반감기가 약 12시간으로 1일 1회 요법을 통해 DPP-4 억제 효과가 24시간 지속되며, 2-4시간 이내에 최고조에 이르고, 24시간 동안 DPP-4 억제 작용의 최소 80%가 유지된다. 식사는 약동학에 영향을 미치지 않고 단백질 결합력(protein binding)이 낮으며 임상적으로 중요한 약물 상호 작용을 나타내지는 않는다.

Sitagliptin을 이용한 대표적인 임상연구들 중에서 메트포르민 단독으로 혈당이 잘 조절되지 않는 환자에서 sitagliptin 100 mg 혹은 설폰요소제(글리피자이드) 20 mg까지 추가하

Table 1. Summary of clinical trials using sitagliptin

Study	Dosage (mg)	Total (n)	Tx (n)	Duration of DM (yr)	BMI (kg/m ²)	Follow up (wk)	Baseline A1C (%)	Change from baseline (%)
Aschner et al. [15]	100	741	238	4.3	30.3	24	8.01	-0.61
Charbonnel et al. [16]	100	701	464	6.0	30.9	24	7.96	-0.67
Goldstein et al. [17]	100	1,091	179	4.4	31.2	24	8.87	-0.66
Hanefeld et al. [18]	100	555	110	3.6	31.6	12	7.78	-0.44
Hermansen et al. [19]	100	441	222	8.3	31.2	24	8.34	-0.45
Nonaka et al. [13]	100	152	76	4.0	25.2	12	7.54	-0.65
Raz et al. [20]	100	521	205	4.5	31.8	18	8.04	-0.48
Rosenstock et al. [12]	100	353	175	6.1	32.0	24	8.05	-0.85
Scott et al. [21]	100	743	124	4.2	30.4	18	7.83	-0.54
Scott et al. [22]	100	273	94	4.9	30.3	18	7.75	-0.73

였을 때, 평균 당화혈색소가 0.67% 감소하였으며, 52주 사용 후에 당화혈색소 7% 목표에 도달한 비율은 sitagliptin군 63%, 설폰요소제군 59%이었다. 동시에, 설폰요소제(글리피자이드)는 저혈당과 체중증가를 보인 반면, sitagliptin군에서는 체중감소를 보였으며 저혈당의 위험이 월등히 적게 나타나 (설폰요소제군 32%, sitagliptin군 5%) 같은 혈당 강하 효과를 보였음에도 부작용을 적게 발생하였다($p < 0.001$) [11]. 표 1은 sitagliptin을 이용한 여러 연구 결과들을 간단하게 정리하여 보여준다. Sitagliptin의 평균적인 당화혈색소는 sitagliptin 100 mg/일을 투여하였을 경우 기저 당화혈색소로부터 -0.44 ~ -0.85% 정도로 기존의 전통적인 경구혈당강하제보다 강력하지는 못하다. 또한 혈당이 개선되는 정도가 연구마다 다른 것을 확인할 수 있다. 단일 약제로서의 임상연구들과 기존의 다른 약제들과의 병합요법으로서의 결과가 혼재되어 있기 때문이기도 하지만, 체내의 GLP-1의 파괴를 억제하는 약제이다 보니 환자 개개인의 특성이 반영될 수 있다. Rosenstock 등[12]의 연구에서 혈당 개선 효과가 가장 뛰어났는데, 이는 pioglitazone과의 병합요법을 통해 상승효과가 일어난 것으로 보이며 sitagliptin과 thiazolidinedione 계열의 약제를 병합하여 사용하면 좋은 효과를 기대할 수 있을 것이라는 가능성을 보여 주었다. 그 외의 다른 연구들의 환자들의 특성을 보면 환자의 체질량지수(BMI)가 작고, 당뇨병의 유병기간이 짧은 경우에 혈당개선효과가 더 나은 경향을 보여 준다. 일본인을

대상으로 한 Nonaka 등[13]의 연구 결과는 BMI가 25 kg/m²으로 서구인에 비하여 비만도가 낮으며, 당뇨병의 유병기간이 4년 정도로 비교적 짧은 환자들을 대상으로 하고 있다. 이 환자들에서 sitagliptin 단독요법으로 18주라는 짧은 기간 안에 당화혈색소가 기저치 7.54%에서 0.65% 감소하여 조절 목표인 7% 미만에 도달하였다. 우리나라 환자들에서도 이와 유사한 결과를 확인할 수 있다. Mohan 등[14]은 한국을 포함한 아시아 3개국 환자들을 대상으로 18주간 sitagliptin 100 mg을 1일 1회 투여하여 위약 대조 임상 연구를 실시한 결과 대조군 대비 평균 당화혈색소가 1.03% 감소하였으며, 한국인에서 평균 1.38% 감소로 가장 높은 혈당 강하 효과를 보였다. 또한, 전체 환자 군에서 공복혈당 및 식후혈당도 대조군 대비 각각 31 mg/dL, 56 mg/dL 감소하였으며, 한국인에서는 대조군 대비 공복혈당 및 식후혈당이 각각 54 mg/dL, 90 mg/dL 감소하였다.

Exenatide

Exenatide는 *Heloderma Suspectum*이라는 도마뱀의 타액에서 추출한 GLP-1 유사 펩티드이다. 사람의 GLP-1과는 단지 53%의 상동성만 갖지만 GLP-1 수용체에 결합하여 췌도의 인슐린 분비를 자극한다. 정맥 주사를 할 경우 반감기는 약 30분 정도이며, 피하주사할 경우 반감기는 약 2시간 정도로

Table 2. Summary of exenatide clinical trials

Trial	Overall objective	Primary end point	Subjects (n)	Comparator arms	A1C (%)	FPG (nmol/L)	BW (kg)
Buse et al [23]	Effect of exenatide in combination with SU	HbA1c (30 weeks)	377	SU + exenatide 5 µg bid SU + exenatide 10 µg bid SU + placebo	-0.46 -0.86 +0.12	-0.3 -0.6 +0.4	-0.9 -1.6 -0.6
DeFronzo et al [24]	Effect of exenatide in combination with metformin	HbA1c (30 weeks)	336	MET + exenatide 5 µg bid MET + exenatide 10 µg bid MET + placebo	-0.40 -0.78 +0.08	-0.4 -0.6 +0.8	-1.6 -2.8 -0.3
Kendall et al [25]	Effect of exenatide in combination with metoformin and glimepiride	HbA1c (30 weeks)	733	MET + SU + exenatide 5 µg bid MET + SU + exenatide 10 µg bid MET + SU + placebo	-0.6 -0.8 +0.2	-0.5 -0.6 +0.8	-1.6 -1.6 -0.9
Zinman et al [30]	Effect of exenatide in combination with metformin, TZD	HbA1c (16 weeks)	233	MET + TZD + exenatide 10 µg bid MET + TZD + placebo	-0.9 +0.1	-1.6 +0.1	-1.8 -0.2
Heine et al [27]	Effect of exenatide in combination with metoformin and glimepiride	HbA1c (26 weeks)	551	MET + SU + exenatide 10 µg bid MET + SU + insulin glargine	-1.1 -1.1	-1.4 -2.9	-2.3 +1.8
Nauck et al [28]	Effect of exenatide in combination with metoformin and glimepiride	HbA1c (52 weeks)	501	MET + SU + exenatide 10 µg bid MET + SU + biphasic insulin	-1.0 -0.9	-1.8 -1.7	-2.5 +2.9

MET, metformin; SU, sulfonylurea.

체내에 있는 GLP-1에 비해 상당히 길게 작용할 수 있어 약으로 개발되었다.

Exenatide가 미국 식약청의 승인을 받기 위해 제출된 자료는 약 1,600명의 환자가 참여한 세 개의 임상연구로서 AMIGO (AC2993 Diabetes Management for Improving Glucose Outcome) 개발프로그램으로 불린다(Table 2) [23-25]. 이 세 가지 무작위, 삼중맹검, 위약 대조군, 다기관 30주 임상연구들은 디자인이 유사하며, 메트포르민, 설폰요소제 또는 두 약제의 병용요법으로 혈당조절이 되지 않는 16-75세의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 하였다. 세 임상연구에서 대상환자들의 평균 나이는 52-60세였으며 비만한 환자들을 대상으로 하였다(체질량지수 30.2-34.0 kg/m²). 당화혈색소와 공복혈장포도당 농도의 평균 기저치는 각각 8.2-8.7%와 167-203 mg/dL로 불량한 혈당조절을 보였고, 평균 유병기간이 4.9-10.0년으로 비교적 오래된 당뇨병 환자들이었다. 세 가지 연구에서 하루 2회 exenatide 5-10 µg의 추가 피하주사는 의미 있게 혈당을 개선시켰고 체중을 감소시켰다. 세 개의 30주, 삼중맹검, 제3상 연구에서 기저치에 대한 당화혈색소의 변화는 위약군 (+0.08-+0.23%)에 비해 exenatide 5 (-0.40- -0.55%)와 10 µg (-0.77- -0.86%) 하루 두 번 피하주사군에서 의미 있게 개선되었다. 각 연구에서 exenatide군의 당화혈색소치는 첫 12주 동안 선형적으로 감소하였으며 이후에는 안정적으로 유지되었다. Exenatide군과 위약군 사이의 통계학적으로 의미 있는 당화혈색소 차이는 첫 2-4주부터 나타났으며 비맹검 위약대조군 연장연구에서 2년까지 유지되었다(104주째 exenatide 10 µg 하루 두 번 피하주사군의 당화혈색소 변화 -1.1%; $p < 0.05$ vs. 기저치) [26]. 연구시점에 당화혈색소가 7% 초과하는 환자들 중에 30주째 7% 이하로 감소한 경우는 위약군 (7-11%)보다 exenatide 5 (24-27%) 또는 10 µg (30-40%) 두 번 투여군에서 더 많았다. 30주 후 공복혈장포도당 농도의 감소 폭도 메트포르민 단독 또는 설폰요소제와의 병합요법 환자에서 위약군보다 exenatide 5 또는 10 µg 두 번 투여군에서 크게 나타났다. 설폰요소제 단독투여 환자에서는 기저치에 비해 공복혈장포도당치의 의미 있는 감소가 10 µg 하루 2회 투여군에서만 나타났다. Exenatide는 또한 표준식이 부하검사를 시행한 두 연구에서 위약군에 비해 식후혈당 감소폭이 크게 나타났다[24,25]. 이 결과는 첫 4주부터 나타났으며 30주까지 유지됐다.

메트포르민과 설폰요소제의 병용에도 혈당이 조절되지 않

는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 26주와 56주 기간의 비맹검 제3상 연구에서 exenatide 10 µg 하루 두 번 피하주사의 추가투여는 하루 한 번 인슐린 glargine 추가 주사 또는 하루 두 번 인슐린 aspart 혼합형 추가 주사와 비슷한 혈당개선 효과를 보였다[27,28]. 두 연구의 일차연구목표인 당화혈색소 평균 감소폭에 있어서 exenatide는 인슐린 glargine 또는 aspart 혼합형보다 열등하지 않았다. 그러나 연구종료 시 당화혈색소가 7% 이하인 환자의 비율은 exenatide군이 하루 두 번 인슐린 aspart 혼합형보다 높았으며(32% vs. 24%; $p = 0.038$), 공복 혈장포도당 농도는 exenatide군이 인슐린 aspart 혼합형과 비교하여 차이가 없었으나 인슐린 glargine군보다는 의미 있게 높았다(-52 mg/dL vs. -25 mg/dL; $p < 0.001$). 식후혈당(아침과 저녁 식후혈당) 감소폭은 두 연구 모두에서 exenatide군이 상대 인슐린제제보다 유의하게 컸다. 그러나 이 연구들은 exenatide에 비해 인슐린 glargine과 인슐린 aspart 혼합형의 용량이 적었으며 이로 인해 인슐린군의 혈당조절 개선효과가 작게 나타났다라는 논란이 있다[29].

하루 2회 Exenatide 추가주사는 위약군에 비해 첫 2주부터 의미 있고 지속적인 체중감소를 보였다. 이 효과는 모든 3상 연구의 비만환자 대부분에서 관찰되었으며, 비맹검 위약대조군 연장연구에서 2년(104주)까지 지속되었다. 연장연구에 참가한 대상들의 평균 체중감소량은 30주째 2.1 kg였고 82주째는 4.4 kg였다. 체중감소는 용량의존적이었으며 구역증상과 관계없었고 기저 체질량지수와 비례관계를 보였다. 이와 반대로 제3상 연구의 26주와 52주동안 인슐린 glargine과 인슐린 aspart 혼합형을 투여 받은 환자들은 지속적으로 체중이 증가되었다.

Thiazolidinedione (TZD)으로 적절히 조절되지 않는 환자에서 exenatide 추가주사의 효과는 16주의 무작위 이중맹검 위약대조군 연구로 평가하였다[30]. 위약에 비하여 exenatide는 16주에 통계적으로 의미 있는 혈당조절 개선효과를 보였으며, 두 군 간 평균 당화혈색소 감소폭의 차이는 -0.98% (95% CI: -1.21- -0.74%; $p < 0.001$)였다. 이 결과에 근거하여 미국 식약청은 exenatide의 적응증을 TZD로 조절되지 않는 환자로 확대하였다. 그러나 이 연구는 기간이 짧고 exenatide가 투여되기 전 기존 경구혈당강하제들을 최대로 사용하지 않았다는 문제점들이 있다[31]. 따라서 생활요법, 메트포르민과 TZD를 최대한 사용하는 환자들에서도 동일한 효과를 볼 수 있을지는 아직 미지수다.

Exenatide는 26주 제3상 연구에서 메트포르민과 설펜요소제를 병용투여하는 제2형 당뇨병 환자에서 인슐린 glargine과 유사하게 유의한 치료만족도와 삶의 질 개선을 보였다. 특히 exenatide는 미국과 영국에서 시행된 두 개의 약물경제성 분석에서 pioglitazone, glibenclamide, 인슐린 glargine 병용투여 그리고 메트포르민 단독투여에 비해 우수한 비용효용성을 보였다[32,33].

Liraglutide

Liraglutide는 포유류의 GLP-1에 두 부분에만 구조 변경을 하였기 때문에 사람의 GLP-1과 97%의 구조 상동을 갖는다[34]. 34번째 lysine을 arginine으로 치환하였고, 26번째 lysine의 위치에 glutamoly spacer를 통해 C16 지방산(acyl)을 붙여 약제의 작용시간이 길게 작용할 수 있도록 하였다[35]. 이렇게 구조가 변경된 GLP-1은 서로 달라 붙어 heptameric structure를 형성하여 피하지방에서 서서히 유리되고, 혈중으로 흡수되었을 때 GLP-1을 파괴하는 DPP-4 효소로부터 스스로를 보호할 수 있는 역할을 한다. 그렇기 때문에 체내의 GLP-1에 비하여 liraglutide는 반감기 및 제거 시간이 상당히 연장된다. 그리고 liraglutide는 자연의 GLP-1과 마찬가지로 DPP-4에 의해 파괴되며, 제거되는 방법 역시 동일하다. 구조적인 차이로 인해 자연의 GLP-1에 비해서는 상당히 긴 제거 시간을 갖게 되는데(clearance of liraglutide: 0.006-0.019 L/h/kg), 평균 제거 반감기는 10-18시간이다. 주사 후 흡수 지연되는 시간과 함께 긴 반감기의 특성을 합쳐지면 1일 1회 주사로 24시간을 처리할 수 있다[36].

Liraglutide에 대한 임상연구들은 비교적 초기에 이루어진 2상 연구들과 최근에 발표된 여섯 가지의 대규모 3상 연구들(LEAD 1-6)로 구성되어 있다.

14주까지 제2형 당뇨병 환자에서 위약과 비교한 2상 연구에서 1일 1회 피하주사로 투여한 liraglutide는 증대한 저혈당의 발생이 없고, 체중증가 없이 혈당 조절을 개선시킨다는 결과를 보여주었다[37-39]. 1일 1회 주사시 용량이 0.45 mg 이상이 될 경우에 혈당조절에 있어서 메트포르민과 비교하여 큰 차이를 보이지 않으며[40], liraglutide 용량이 1일 1회 0.6 mg 이상이 되면 glimepiride의 효과와 비교할 만한 것으로 나타났다[37]. 또한 메트포르민과 liraglutide를 함께 사용할 경우 메트포르민 단독치료에 비해 효과적인 것으로 밝혀

졌다[41].

3상 연구들은 LEAD라는 이름이 붙여져서 진행되었는데, 크게 여섯 가지 연구로 구성되어 있다(Table 3). 각각의 비교 약제들에 따라 숫자가 다르게 붙여져 있다.

표 3에서 보는 바와 같이 liraglutide 단독치료는 LEAD-3 연구[42] 1개이며, 한 가지 경구약제와 병합 치료를 시도한 것이 LEAD-1 [43]과 LEAD-2 [44]이고, 두 가지 경구약제와 병합치료를 시도한 것이 LEAD-4 [45], 두 가지 경구약제와 인슐린 글라진과 비교한 것이 LEAD-5 [46], 한 가지 혹은 두 가지 경구 약제에 exenatide와 효과를 비교한 것이 LEAD-6 [47]로 구성되어 있다.

모든 LEAD 연구에서 지정된 용량은 2-3주간의 용량 조정 기간을 통한 후 투여되게 되어 있으며, 연구의 1차 목표는 HbA1c 감소를 보고, 2차 목표로 기저치로부터의 공복시혈당, 체중, β 세포 기능(proinsulin/insulin ratio, HOMA- β), 인슐린 저항성(HOMA-IR), 혈압의 변화를 보도록 되어 있다.

LEAD-3 연구는 초기 2형 당뇨병 환자 746명을 대상으로 liraglutide 1.2 mg, 1.8 mg 또는 glimepiride 8 mg을 단독 투여하여 52주간 비교한 연구이다[42]. 평균 HbA1c 수치는 기저치로부터 glimepiride를 사용한 군에 비하여 liraglutide 1.2 및 1.8 mg 투여군 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 보여 주었다. 52주 후 liraglutide 1.2 mg 투여군은 glimepiride에 비해 -0.33% (95% CI: -0.53 - -0.13; $p = 0.0014$), liraglutide 1.8 mg은 glimepiride에 비해 -0.62% (95% CI: -0.83 - -0.42; $p < 0.0001$) 낮아졌다. HbA1c 수치는 치료 시작 후 첫 8-12주에 낮아지는 경향을 보였으며, 이런 상태를 liraglutide 1.8 mg 투여군에서 안정되게 유지되는 것을 보여 주었지만, liraglutide 1.2 mg 투여군과 glimepiride 군에서는 12-52주 사이에 약간 증가되는 경향을 보여주었다. 특히 당뇨병으로 진단 후 약제를 사용하지 않고 생활습관교정만 해온 환자들의 경우 HbA1c 수치의 감소가 glimepiride군에 비해 더욱 크게 나타났다($p \leq 0.0234$).

연구 이전에 생활습관교정만 해 온 환자들의 경우 기저치로부터 HbA1c의 감소는 52주간의 연구 종료 후, glimepiride 8 mg 군이 -0.88%, liraglutide 1.2 mg 군이 -1.19% ($p = 0.0234$ vs. glimepiride), liraglutide 1.8 mg 군이 -1.60% ($p < 0.0001$ vs. glimepiride)였다[42].

연구 기간 중 평균 체중 감소는 liraglutide 1.2 mg 군에서 약 2 kg, liraglutide 1.8 mg 군에서 약 2.5 kg이 발생하였지만, glimepiride 군에서는 약 1.1 kg의 체중이 증가하였다($p < 0.001$

Table 3. Summary of the LEAD program

Trial	Overall objective	Primary end point	Subjects (n)	Comparator arms	A1C (%)	FPG (mg/dL)	BW (kg)
LEAD 1 [43]	Effect of liraglutide in combination with glimepiride	HbA1c (26 weeks)	1,041	Glimepiride + liraglutide 0.6 mg qd	-0.6	-13	0.7
				Glimepiride + liraglutide 1.2 mg qd	-1.08	-28	0.3
				Glimepiride + liraglutide 1.8 mg qd	1.13	-29	-0.2
				Glimepiride + rosiglitazone 4 mg qd	-0.44	-16	2.1
				Glimepiride + placebo	0.23	-18	-0.1
LEAD 2 [44]	Effect of liraglutide in combination with metformin	HbA1c (26 weeks)	1,091	MET + liraglutide 0.6 mg qd	-0.7	-20	-1.8
				MET + liraglutide 1.2 mg qd	-1.0	-29	-2.6
				MET + liraglutide 1.8 mg qd	-1.0	-30	-2.8
				MET + glimepiride	-1.0	-23	0.9
				MET + placebo	0.1	7	-1.5
LEAD 3 [42]	Effect of liraglutide in monotherapy	HbA1c (52 weeks)	746	Glimepiride	-0.51	-5.4	1.12
				Liraglutide 1.2 mg qd	-0.84	-14	-2.05
				Liraglutide 1.8 mg qd	-1.41	-26	-2.45
LEAD 4 [45]	Effect of liraglutide in combination with metformin and rosiglitazone	HbA1c (26 weeks)	533	MET + rosiglitazone + liraglutide 1.2 mg qd	-1.48	-40	-1.02
				MET + rosiglitazone + liraglutide 1.8 mg qd	-1.48	-43	-2.02
				MET + rosiglitazone + placebo	-0.54	-7.2	0.60
LEAD 5 [46]	Effect of liraglutide in combination with metformin and glimepiride	HbA1c (26 weeks)	581	MET + glimepiride + liraglutide 1.8 mg qd	-1.3	-28	-1.8
				MET + glimepiride + insulin glargine	-1.1	-29	1.62
				MET + glimepiride + placebo	-0.24	10	-0.42
LEAD 6 [47]	Effect of liraglutide in combination with metformin, glimepiride or both	HbA1c (26 weeks with 14 weeks extension)	464	MET and/or glimepiride + liraglutide 1.8 mg qd	-1.1	-29	-3.24
				MET and/or glimepiride + exenatide 10 µg bid	-0.8	-11	-2.87

MET, metformin.

vs. glimepiride). 체중 감소는 첫 16주에 뚜렷하게 나타났으며, 52 주까지 안정되게 유지되었다. 약제의 부작용으로 알려진 오심과 체중 감소와의 관계는 의미 없는 것으로 나타났다. 수축기 혈압의 감소는 liraglutide 1.8 mg 투여 군에서 있었지만 (-3.6 mmHg), liraglutide 1.2 mg 군은(-2.1 mmHg) glimepiride 군(-0.7 mmHg)에 비해 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

LEAD-3 연구는 52주간의 연구 종료 후 개방형 연구로 전환하여 다시 52주간 진행하였다. 본래 LEAD-3에 참여하였던 440명(liraglutide 1.2 mg (n = 110), liraglutide 1.8 mg (n = 114), glimepiride (n = 97))이 2년간의 연구를 마쳤다. 2년 후, HbA1c의 감소는 liraglutide 1.2 mg 및 1.8 mg 군이 glimepiride 군에 비해 의미 있게 감소된 결과를 보였다(-0.9%, -1.1% vs. -0.6%; $p < 0.05$, $p < 0.01$). 이는 치료 시점 1년이 되었을 때 보여 줬던 것과 유사한 결과였다. HbA1c < 7%에 들어간 비율 역시 liraglutide 1.2 mg과 1.8 mg 군이 glimepiride 군에 훨씬 높은 결과를 보여 주었다(53%, 58% vs. 37%; $p < 0.05$, p

< 0.01). 2년 후 체중의 변화는 liraglutide 1.2 mg 및 1.8 mg 군이 기저치로부터 -2.1 및 -2.7 kg이었고(두 군; $p < 0.0001$ vs. glimepiride), 반면 glimepiride 군은 1.1 kg 증가되었다[42].

경구혈당강화제와 병합치료를 시도한 연구들로는 우선 메트포르민과 병합치료를 시도한 LEAD-2가 있다[44]. Liraglutide 0.6, 1.2, 1.8 mg을 1일 1회 투여를 추가하는 군과 glimepiride를 추가하는 군으로 나누어 비교하였다. 전반적으로 liraglutide 1.2, 1.8 mg을 추가 투여한 군이 glimepiride 4 mg을 메트포르민에 추가하여 투여한 군에 비하여 열등하지 않은 결과를 보여 주었다.

LEAD-5 연구에서는 메트포르민과 sulfonylurea를 함께 사용하고 있는 환자에서 liraglutide 1.8 mg을 추가 투여한 것이 insulin glargine에 비해 의미 있는 차이를 보여 주었다(1.33% vs. 1.09%; 군 간 차이 -0.24%, 95% CI 0.08, 0.39; $p = 0.0015$). 위약군(군 간 차이 -1.09%, 95% CI 0.90, 1.28; $p < 0.0001$) 체중 감소는 liraglutide 군에서 위약군에 비해 더 많이 일어났

으며(군 간 차이 -1.39 kg, 95% CI 2.10, 0.69; $p = 0.0001$), glargine과 비교하였을 경우는 더 큰 차이를 보여 주었다(군 간 차이 -3.43 kg, 95% CI 4.00, 2.86; $p < 0.0001$) [46].

가장 최근에 발표된 것은 LEAD-6로 메트포르민과 sulfonylurea를 같이 사용 혹은 단독 사용하고 있는 환자에게 liraglutide 또는 exenatide를 무작위 배정하여 26주간 비교한 연구이다 [47]. Liraglutide는 exenatide에 비해 A1C를 의미 있게 감소시켰다(-1.12% [SE 0.08] vs. -0.79% [0.08]; 군 간 차이 -0.33; 95% CI -0.47 - -0.18; $p < 0.0001$). Liraglutides는 exenatide에 비해 공복시 혈당의 감소가 뛰어났으나, 식후 혈당의 감소에는 차이가 없었다. 두 약제 모두 체중감소 효과는 비슷한 정도를 보였다(liraglutide -3.24 kg vs. exenatide -2.87 kg). 약제의 이상 반응에 대해서는 두 약제 모두 환자가 잘 견딜 수 있는 정도였지만, 오심에 대해서는 liraglutide가 exenatide에 비해 지속되는 정도가 적었다(군 간 비율의 차이 0.448, $p < 0.0001$).

결 론

인크레틴을 이용한 약제 중 DPP-4 억제제는 기존의 다른 경구혈당강화제와 달리 저혈당의 위험성이 낮으며, 심각한 부작용 없이 안전하게 사용할 수 있는 약제이다. 특히 비만도가 낮은 우리나라의 당뇨병 환자들의 경우 서구의 비만이 동반된 당뇨병 환자에서 보다 더 큰 혈당개선효과를 기대할 수 있을 것으로 보인다. 약제 사용 시 진단받은 지 오래 되지 않은 초기 당뇨병 환자들이 적절한 대상이 될 수 있을 것이다. 그러나 아직까지 사용하지 않던 지 길지 않은 역사를 갖고 있기 때문에 장기간 투여 시의 문제점이 있을지에 대해서는 좀 더 지켜봐야 할 것으로 생각된다.

GLP-1 유사체인 exenatide와 liraglutide는 DPP-4 억제제에 비해 보다 강력한 체중감소효과를 기대할 수 있다. 비록 주사제이기 때문에 사용 시 환자가 선호하지 않을 수 있다는 단점이 있지만 당뇨병 약제로 인한 체중증가가 환자에게 큰 부담으로 작용할 때 새로운 선택이 될 수 있을 것으로 보인다. 또한 이 계열 약제가 심혈관 보호효과가 있다는 동물실험 등의 결과가 보고되고 있어 사람을 대상으로 한 임상연구 결과에서 심혈관 보고 효과가 있다는 사실이 입증된다면 최근 당뇨병 환자에서 혈당 조절과 더불어 다른 이점을 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

중심 단어: GLP-1; 인크레틴, 당뇨병, DPP-4 억제제

REFERENCES

1. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, 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;32:193-203.
3. 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;352:854-865.
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-2443.
5. Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:692-698.
6. Kikuchi M, Abe N, Kato M, Terao S, Mimori N, Tachibana H. Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:233-240.
7. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007;30:217-223.
8. Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, et al. Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1114-1124.
9. Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:506-515.
10. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1047-1056.
11. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.
12. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. Efficacy and

- safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006;28:1556-1568.
13. Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:291-298.
14. Mohan V, Yang W, Son HY, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:106-116.
15. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-2637.
16. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638-2643.
17. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-1987.
18. Hanefeld M, Herman GA, Wu M, Mickel C, Sanchez M, Stein PP. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1329-1339.
19. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:733-745.
20. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49:2564-2571.
21. Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007;61:171-180.
22. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:959-969.
23. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-2635.
24. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-1100.
25. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-1091.
26. Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL, et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther* 2007;29:139-153.
27. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widell MH, Brodows RG. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:559-569.
28. Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007;50:259-267.
29. Home PD. Comment on: Nauck MA, Duran S, Kim D et al (2007) A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 50:259-267. *Diabetologia* 2007;50:1561-1562; author reply 1563-1564.
30. Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran Garcia S, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:477-485.
31. Malozowski S. Exenatide in combination therapy: small study, big market, and many unanswered questions. *Ann Intern Med* 2007;146:527-528.
32. Ray JA, Boye KS, Yurgin N, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK: a model of long-term clinical and cost outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007;23:609-622.
33. Watkins JB, Minshall ME, Sullivan SD. Application of economic analyses in U.S. managed care formulary decisions: a private payer's experience. *J Manag Care Pharm* 2006;12:726-735.
34. Irie S, Matsumura Y, Zdravkovic M, Jacobsen LV, Kageyama S. Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the once-daily human GLP-1 analog liraglutide in Japanese healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-escalation study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:273-279.
35. Vilsboll T, Knop FK. Long-acting GLP-1 analogs for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *BioDrugs* 2008;22:251-257.
36. Damholt B, Golor G, Wierich W, Pedersen P, Eklom M, Zdravkovic M. An open-label, parallel group study investigating the effects of age and gender on the pharmacokinetics of the once-daily glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide. *J Clin*

- Pharmacol 2006;46:635-641.
37. Madsbad S, Schmitz O, Ransam J, Jakobsen G, Matthews DR. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2004; 27:1335-1342.
 38. Seino Y, Rasmussen MF, Zdravkovic M, Kaku K. Dose-dependent improvement in glycemia with once-daily liraglutide without hypoglycemia or weight gain: A double-blind, randomized, controlled trial in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:161-168.
 39. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1608-1610.
 40. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:1016-1023.
 41. Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R, Le TD, Zdravkovic M, Gumprecht J. Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:417-423.
 42. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473-481.
 43. Marre M, Shaw J, Brandle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009;26:268-278.
 44. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009;32:84-90.
 45. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009;32:1224-1230.
 46. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2046-2055.
 47. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374:39-47.