

Glucagon-Like Peptide 1 수용체작용제 최신지견

김혜진

아주대학교 의과대학 아주대학교병원 내분비대사내과

Recent Updates on Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist

Hae Jin Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University Hospital, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Abstract

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) is a peptide hormone secreted by L cells of the small intestine in response to nutrients. GLP-1 presents a glucose-lowering effect via insulinotropic action on pancreatic β -cells. In addition to the insulinotropic effect, GLP-1 has pleiotropic actions associated with clinical benefits. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs) are a well-established effective treatment for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). GLP-1RAs have antihyperglycemic effects and help reduce glucose levels and body weight, with a low risk of hypoglycemia. Additionally, GLP-1RAs have beneficial effects on cardiovascular risk factors, such as blood pressure and lipid levels. Large randomized cardiovascular outcome trials and meta-analyses have demonstrated that GLP-1RAs reduce cardiovascular disease in T2DM patients. GLP-1RAs are recommended as part of glucose-lowering regimens in patients with T2DM and established cardiovascular disease or those at high risk. Renal protective effects and beneficial effects of GLP-1RAs on non-alcoholic fatty liver disease have been suggested.

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

Corresponding author: Hae Jin Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University Hospital, Ajou University School of Medicine, 164 WorldCup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea, E-mail: jinkim@ajou.ac.kr

Received: May 6, 2021; Accepted: May 15, 2021

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 © 2021 Korean Diabetes Association

서론

글루카곤유사펩타이드-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1)은 음식 섭취 시 위장관 L세포에서 분비되는 인크레틴 호르몬으로, 포도당 농도에 의존적으로 인슐린 분비를 촉진하고 글루카곤 분비를 억제한다[1]. 그러나 체내에서 생성되는 GLP-1은 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)에 의해 수분 내 빠르게 분해되어 활성을 잃게 된다. GLP-1 수용체작용제 (GLP-1 receptor agonist)는 DPP-4에 의해 가수분해되지 않는 GLP-1 유사체로 만들어진 제제이다. GLP-1 수용체는 췌장 β , α , δ 세포, 췌관, 신장, 폐, 심장, 면역세포, 말초 및 중추 신경계 등에 존재하며, GLP-1 수용체작용제는 GLP-1 수용체가 존재하는 여러 조직에서 다양한 효과를 나타낸다[2].

GLP-1 수용체작용제 종류로는 알비글루타이드 (albiglutide), 둘라글루타이드 (dulaglutide), 엑세나타이드 (exenatide), 리라글루타이드 (liraglutide), 리시세나타이드 (lixisenatide), 세마글루타이드 (semaglutide)가 있으며, 이 중 exendin-4를 기반으로 개발된 exenatide, lixisenatide와 GLP-1을 기반으로 합성된 albiglutide, dulaglutide, liraglutide, semaglutide로 나눌 수 있고, exenatide와 lixisenatide는 단시간 작용제로, 나머지는 장시간 작용제로 분류할 수 있다[3].

GLP-1 수용체작용제는 효과적인 혈당강하능뿐 아니라 체중 감소 효과, 심혈관 보호 효과, 신장 보호 효과 등이 알려져지며 임상적으로 중요성이 커지고 있어, 이에 대해 정리해 보고자 한다.

본론

1. GLP-1 수용체작용제의 효과

1) 혈당 강하 효과

GLP-1 수용체작용제는 효과적으로 혈당을 강하시키는 것으로 알려져 있다. GLP-1 수용체작용제 단독 또는 다른 혈당강하제에 추가했을 때의 혈당강하능을 보여준 여

러 무작위대조시험들이 있는데, 메트포민(metformin), 설향닐유레아(sulfonylurea), DPP-4 억제제, 싸이아졸리딘다이온(thiazolidinedione), SGLT2 억제제(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor), 인슐린(insulin glargine, glulisine, lispro)과 비교하여 우월하거나 비열등한 혈당강하능을 보였다[4]. 한 메타분석에서는 GLP-1 수용체작용제가 위약 대비 당화혈색소를 1.02% 더 감소시켰고(95% confidence interval [CI], -1.10~-0.94), 설향닐유레아 대비 당화혈색소를 0.13% 더 감소시켰다(95% CI, -0.21~-0.04) [5]. 인슐린과 비교하여 비슷한 혈당강하효과를 보이면서, 인슐린보다 저혈당 위험 감소, 체중 감소 측면에서 우월하였다[6].

GLP-1 수용체작용제의 혈당강하 기전은 췌장의 β 세포에서 인슐린 분비를 유도하고 α 세포에서 글루카곤 분비를 억제하는 것 외에도, 위 배출시간을 지연시켜 식후혈당의 급격한 상승을 막고, 중추신경계에 작용하여 식욕 억제를 나타낸다[7]. 위 배출 지연 효과는 단시간 작용제에서 더 잘 나타나 식후혈당 조절에 유리한데, 장시간 작용제에서는 속성 내성(tachyphylaxis)으로 인하여 위 배출 지연 효과가 서서히 감소하기 때문이다. 공복혈당 및 당화혈색소 강하 효과는 일반적으로 장시간 작용제에서 더 크다[8].

2) 체중감소 효과

GLP-1 수용체작용제는 시상하부에 작용하여 식욕을 감소시키고 포만감을 증가시키는 등의 작용으로 체중감소를 일으킨다[9].

많은 무작위대조시험에서 GLP-1 수용체작용제 단독 또는 다른 혈당강하제에 추가했을 때 위약대비 체중감소 효과를 보였으며[4], 한 메타분석에서는 위약, 인슐린, 또는 다른 경구약제 대비 -3.31 kg에서 -1.22 kg의 체중감소 효과를 보였다[10]. 고용량의 liraglutide는 비만치료제로 사용되고 있다 [11]. GLP-1 수용체작용제는 허리둘레 감소 효과도 나타내었으며, 한 메타분석에서 싸이아졸리딘다이온이나 인슐린 대비 하여 -1.71 cm에서 -8.03 cm에 이르는 감소 효과를 보였다 [12].

3) 심혈관계 보호 효과

GLP-1 수용체작용제는 체중감소, 혈당조절, 혈압 감소, 지질 개선 등 심혈관계질환의 위험인자들을 개선시킨다[13]. 또한 심장 및 내피세포에 직접적인 효과를 나타내는데, 산화질소(nitric oxide) 증가, endothelin-1의 감소, 활성 산소(reactive oxygen species) 감소, 염증 사이토카인 감소 등의 기전으로 죽상경화증의 진행을 예방하는 효과를 갖는 것으로 알려졌다[14].

여러 임상연구를 통해 GLP-1 수용체작용제의 심혈관계 보호 효과가 증명되고 있는데, 2형당뇨병 환자에서 GLP-1 수용체작용제의 심혈관질환 안전성을 평가한 7개의 대규모 무작위대조시험 - Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA) [15], Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADER) [16], Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) [17], EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL) [18], Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes) [19], Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) [20], Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment (PIONEER 6) [21] - 에서 GLP-1 수용체작용제가 심혈관질환 발생에 있어서 유익하거나 안전한 효과가 있음을 보여 주었다. 이 중 LEADER 연구, SUSTAIN-6 연구, Harmony Outcomes 연구, REWIND 연구에서는 각각 liraglutide, semaglutide, albiglutide, dulaglutide군이 위약군에 비해 일차 종말점인 주요 심혈관계 사건(major adverse cardiac events; 심혈관질환에 의한 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)이 유의하게 감소하였다. ELIXA 연구, EXSCEL 연구, PIONEER 6 연구에서는 각각 exenatide, 연속방출 exenatide, 경구용 semaglutide군이 위약 대비 심혈관질환 안전성에 대해 비열등함을 보여주었다(Table 1). 이 7개의 무작위대조시험을 메타분석하였을 때에는 GLP-1 수용체작용제

가 주요 심혈관계 사건을 12% 감소시키는 것으로 나타났고 (hazard ratio [HR], 0.88; 95% CI, 0.82~0.94), 심혈관질환에 의한 사망 12% 감소(HR, 0.88; 95% CI, 0.81~0.96), 뇌졸중 위험을 16% (HR, 0.84; 95% CI, 0.76~0.93) 감소시켰다[22].

4) 신장 보호 효과

GLP-1 수용체작용제는 신장의 근위세뇨관에서 Na/H exchanger에 작용하여 나트륨의 재흡수를 억제함으로써 나트륨노배설(natriuresis)를 증가시킨다[23]. 이에 따라, 원위세뇨관에서 Na 증가로 tubular glomerular feedback이 유도되어 과여과(hyperfiltration)가 감소하게 된다. 이외에도 GLP-1 수용체작용제의 염증인자 감소, 안지오텐신 II 감소, 혈당 및 혈압 개선 등이 신장 보호 효과의 기전으로 제시되었다[24].

GLP-1 수용체작용제의 심혈관질환 안전성을 평가한 대규모 무작위대조시험들 중 일부에서 이차 종말점으로 신장에 대한 효과를 평가하였다(Table 1). LEADER 연구(liraglutide), SUSTAIN-6 연구(semaglutide), REWIND 연구(dulaglutide)에서 신장 관련하여 유익한 임상결과를 보였는데, 다량알부민뇨(macroalbuminuria) 발생을 감소시키는 효과가 주었다[17,20,25].

ELIXA 연구, LEADER 연구, SUSTAIN-6 연구, EXSCEL 연구, REWIND 연구를 포함한 메타분석에서 GLP-1 수용체작용제가 신장 관련 복합 사건(renal composite outcomes; 지속적 다량알부민뇨의 발생, 혈청 크레아티닌의 지속적인 두배 상승, 사구체여과율 30% 또는 40% 이상 감소, 신대체요법 필요 또는 말기신부전, 신장병으로 인한 사망)의 발생 위험을 17% 감소시키는 것으로 나타났다[22]. GLP-1 수용체작용제가 다량알부민뇨를 포함한 신장 종말점은 유의하게 개선시켰으나(HR, 0.83; 95% CI, 0.78~0.89) 다량알부민뇨를 제외한 신장 종말점은 유의한 변화가 없었다[22].

5) 비알코올지방간질환

GLP-1 수용체작용제는 비알코올지방간질환에도 좋은 효과를 가지는 것으로 보고되고 있다. 동물실험 및 임상연구에서 GLP-1 수용체작용제가 간의 지방 축적과 염증을 감소

Table 1. Cardiovascular outcome trials with glucagon-like peptide 1 receptor agonists

Parameter	ELIXA [15]	LEADER [16,25]	SUSTAIN-6 [17]	EXSCEL [18]	Harmony Outcomes [19]	REWIND [20]	PIONEER 6 [21]
Drug	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide	Exenatide	Albiglutide	Dulaglutide	Oral semaglutide
No. of patients	6,068	9,340	3,297	14,752	9,463	9,901	3,183
Median follow-up (yr)	2.1	3.8	2.1	3.2	1.6	5.4	1.3
Mean age (yr)	59.9	64.3	64.6	61.0	64.1	66.2	66
Mean BMI (kg/m ²)	30.1	32.5	32.8	32.7	32.3	32.3	32.3
Mean HbA1c (%)	7.7	8.7	8.7	8.1	8.7	7.3	8.2
Mean DM duration (yr)	9.2	12.8	13.9	13.1	13.8	10.0	14.9
% CVD	100	81	83	73	100	31.4	85
% Heart failure	22.5	17	24	16	20.2	8.6	12.2
Primary outcome ^a	4-point MACE	3-point MACE	3-point MACE	3-point MACE	3-point MACE	3-point MACE	3-point MACE
Non-inferior/superior to placebo	Non-inferior	Superior	Superior	Non-inferior	Superior	Superior	Non-inferior
CV outcomes							
MACEs	1.02 (0.89~1.17)	0.87 (0.78~0.97)	0.74 (0.58~0.95)	0.91 (0.83~1.00)	0.78 (0.68~0.90)	0.88 (0.79~0.99)	0.79 (0.57~1.11)
CV death	0.98 (0.78~1.22)	0.78 (0.66~0.93)	0.98 (0.65~1.48)	0.88 (0.76~1.02)	0.93 (0.79~1.19)	0.91 (0.78~1.06)	0.49 (0.27~0.92)
Non-fatal MI	1.03 (0.87~1.22)	0.88 (0.75~1.03)	0.74 (0.51~1.08)	0.97 (0.85~1.10)	0.75 (0.61~0.90)	0.96 (0.79~1.16)	1.18 (0.73~1.90)
Non-fatal stroke	1.12 (0.79~1.58)	0.89 (0.72~1.11)	0.61 (0.38~0.99)	0.85 (0.70~1.03)	0.86 (0.66~1.14)	0.76 (0.61~0.95)	0.74 (0.35~1.57)
Unstable angina	1.11 (0.47~2.62)	-	-	-	-	1.14 (0.84~1.54)	1.56 (0.60~4.01)
All deaths	0.94 (0.78~1.13)	0.85 (0.74~0.97)	1.05 (0.74~1.50)	0.86 (0.77~0.97)	0.95 (0.78~1.16)	0.90 (0.80~1.01)	0.51 (0.31~0.84)
Heart failure	0.96 (0.75~1.23)	0.87 (0.73~1.05)	1.11 (0.77~1.61)	1.15 (0.94~1.18)	0.85 (0.70~1.04)	0.93 (0.77~1.12)	0.86 (0.48~1.55)
Renal outcomes							
Composite renal outcomes ^b	-	0.78 (0.67~0.92)	0.64 (0.46~0.88)	0.88 (0.76~1.01)	-	0.85 (0.77~0.93)	-
New-onset persistent macroalbuminuria	0.84 (0.68~1.02)	0.74 (0.60~0.91)	0.54 (0.37~0.77)	-	-	0.77 (0.68~0.87)	-

Persistent doubling of serum creatinine	1.16 (0.74~1.83)	0.89 (0.67~1.19)	1.28 (0.64~2.58)	-	-	-
ESRD	-	0.87 (0.61~1.24)	0.91 (0.40~2.07)	-	-	0.75 (0.39~1.44)

BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; CVD, cardiovascular disease; MACE, major adverse cardiac events; CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction; ESRD, end-stage renal disease.

^aThree-component included non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke or cardiovascular death; four-component also included hospitalization for unstable angina.

^bLEADER: new-onset persistent macroalbuminuria, persistent doubling of serum creatinine level (and estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 45 mL/min/1.73 m²), ESRD, death due to renal disease; SUSTAIN 6: new-onset persistent macroalbuminuria, persistent doubling of serum creatinine level (and eGFR < 45 mL/min/m²), ESRD; EXSCCEL: new-onset persistent macroalbuminuria, ≥ 40% worsening of eGFR, ESRD, death due to renal disease; REWIND: new-onset macroalbuminuria, ≥ 30% worsening of eGFR, ESRD.

시키고, 지방간염으로의 진행을 막는 효과를 보인 바 있다 [26]. 비알코올지방간질환 환자에서 liraglutide, dulaglutide, exenatide가 간 및 내장 지방을 감소시키고, 간 조직 소견 및 간기능을 개선시키는 결과를 보였다[27-29]. 체중감소, 간 및 지방조직의 인슐린저항성 개선, 간세포에서 직접적인 지질대사의 개선, 염증 및 산화스트레스의 감소 등이 그 기전으로 제시된다[30].

6) 안전성 및 부작용

GLP-1 수용체작용제의 가장 흔한 부작용은 오심, 구토, 설사 등의 소화기계 이상반응으로, 약물 중단이 주요 원인이 된다. 소화기계 이상반응 발생률은 GLP-1 수용체작용제의 종류와 용량, 병용 혈당강하제의 종류 등에 따라 다르며, 단 시간 작용제가 장시간 작용제보다 오심, 구토가 더 흔히 나타난다[31].

인슐린이나 설포닐유레아와 병용하지 않는 경우, GLP-1 수용체작용제로 인한 저혈당의 발생 위험은 낮다[32].

동물모델 연구에서 GLP-1 수용체작용제가 췌장염과 췌장 이형성(exocrine dysplasia)을 일으킬 수 있다고 제시되었으나 [33] 대규모 무작위대조시험에서 GLP-1 수용체작용제가 췌장염이나 췌장암의 위험을 증가시키지 않았다[15-21].

동물모델에서 GLP-1 수용체작용제가 갑상선 부여포세포(C 세포) 증식 및 종양의 발생률을 증가시킨 바 있어[34], 사람에서의 자료는 없는 상태이나 갑상선 수질암의 과거력이나

가족력이 있는 환자 또는 2형 다발성 내분비선종(multiple endocrine neoplasia type 2, MEN2)이 있는 환자에서는 사용하지 않는다.

2. GLP-1 수용체작용제의 임상 적용

전술한 바와 같이 GLP-1 수용체작용제가 우수한 혈당 강하 효과, 체중 감소 효과, 낮은 저혈당 위험, 심혈관계 보호 효과, 신장 보호 효과를 지속적으로 보여주어, 최신 진료지침에서는 GLP-1 수용체작용제에 대한 권고 정도가 높아지고 있다.

미국당뇨병학회에서는 메트포민 단독치료로 혈당조절목표에 도달하지 못하여 이차약제 선택 시 환자의 동반질환 등을 고려하여 약제를 선택하도록 권고하는데, 죽상경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)이나 만성신장질환(chronic kidney disease)의 동반 여부를 확인하여 ASCVD가 동반된 환자에서는 유익한 심혈관질환 임상연구 결과가 증명된 GLP-1 수용체작용제나 SGLT2 억제제를 사용하도록 권고하였다[35]. 이 외에도 저혈당을 최소화하고자 할 때 선택할 수 있는 약제 중 하나, 체중 감량을 해야 할 경우 선택할 약제 중 하나로도 GLP-1 수용체작용제를 권고하였다. 또한 2형당뇨병 환자에서 주사제 고려 시 가능한 한 인슐린보다 GLP-1 수용체작용제를 우선하도록 권고하였다. 인슐린과 GLP-1 수용체작용제를 비교한 연구에서 GLP-

1 수용체작용제가 기저인슐린보다 혈당강하능이 우수하거나 비슷하였고, 저혈당의 발생 위험이 더 낮았으며, 체중조절 측면에서 이점이 있었기 때문이다[35].

GLP-1 수용체작용제와 인슐린의 병용요법에 대한 임상연구와 임상적 활용도 증가하는데, 인슐린 치료 환자에게 추가 투여 시 식후혈당 감소 효과로 기저 인슐린의 약점을 보완할 수 있고, GLP-1 수용체작용제의 혈당 의존성 인슐린 분비 및 체중감소 효과로 인하여 인슐린의 부작용인 저혈당 및 체중증가에 대한 부담을 줄일 수 있다. 인슐린에 GLP-1 수용체작용제를 추가한 군과 인슐린 다회요법을 비교한 메타분석에서 당화혈색소 감소는 두 군 간 차이가 없었고, 인슐린 GLP-1 수용체작용제 병용군에서 체중 감소가 더 크고($\Delta = -3.72$ kg; 95% CI, $-4.49 \sim -2.95$; $P < 0.001$), 저혈당 발생이 더 적었으며(relative risk, 0.46; 95% CI, 0.38~0.55; $P < 0.001$), 일일 인슐린 사용량도 더 적었다[36].

대한당뇨병학회의 최신 진료지침에서도 GLP-1 수용체작용제 관련 내용으로 다음을 포함한다[37].

- 강력한 혈당강하 효과를 중점적으로 고려할 경우 주사제를 포함한 치료를 우선한다. [무작위대조시험, 일반적권고]
- 혈당조절 강화를 위해 GLP-1 수용체작용제와 기저인슐린을 병용할 수 있다. [무작위대조시험, 제한적권고]
- 죽상경화심혈관질환을 동반한 경우 병용요법 시 심혈관이익이 입증된 SGLT2 억제제 혹은 GLP-1 수용체작용제를 포함한 치료를 우선 고려한다. [무작위대조시험, 제한적권고]

결론

GLP-1 수용체작용제는 오심, 구토, 설사 등 위장관계 부작용과 비용 측면에서 단점이 있으나 혈당 강하 효과가 우수하고, 저혈당의 위험이 적으며, 체중감소의 이점, 심혈관계 보호 효과 및 신장 보호 효과를 나타내어 단독요법 또는 경구 약제 및 기저인슐린과 병용요법으로 2형당뇨병 환자의 치료에 유용하게 사용할 수 있겠으며, 특히 죽상경화성 심혈관질

환을 동반한 환자에서 우선적으로 고려해야 한다.

REFERENCES

1. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46-52.
2. Willard FS, Sloop KW. Physiology and emerging biochemistry of the glucagon-like peptide-1 receptor. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:470851.
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. Lyseng-Williamson KA. Glucagon-like peptide-1 receptor analogues in type 2 diabetes: their use and differential features. *Clin Drug Investig* 2019;39:805-19.
5. Waldrop G, Zhong J, Peters M, Goud A, Chen YH, Davis SN, et al. Incretin-based therapy in type 2 diabetes: an evidence based systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2018;32:113-22.
6. Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET, Kim SC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10:123-39.
7. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2018;27:740-56.
8. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:728-42.
9. Mudaliar S, Henry RR. Incretin therapies: effects beyond glycemic control. *Am J Med* 2009;122(6 Suppl):S25-36.
10. Sun F, Chai S, Li L, Yu K, Yang Z, Wu S, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss

- in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *J Diabetes Res* 2015;2015:157201.
11. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al.; 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.
 12. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Effect of GLP-1 receptor agonists on waist circumference among type 2 diabetes patients: a systematic review and network meta-analysis. *Endocrine* 2015;48:794-803.
 13. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res* 2014;114:1788-803.
 14. Wei R, Ma S, Wang C, Ke J, Yang J, Li W, et al. Exenatide exerts direct protective effects on endothelial cells through the AMPK/Akt/eNOS pathway in a GLP-1 receptor-dependent manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016;310:E947-57.
 15. Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
 16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
 17. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
 18. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
 19. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. 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.
 20. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.
 21. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-51.
 22. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776-85.
 23. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, Zehnder CE, Huber AR, Kreyenbuehl M, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3055-61.
 24. Yin W, Xu S, Wang Z, Liu H, Peng L, Fang Q, et al. Recombinant human GLP-1 (rhGLP-1) alleviating renal tubulointestinal injury in diabetic STZ-induced rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;495:793-800.
 25. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839-48.
 26. Sofogianni A, Filippidis A, Chrysavgis L, Tziomalos K, Cholongitas E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists

- in non-alcoholic fatty liver disease: an update. *World J Hepatol* 2020;12:493-505.
27. Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, Kawanaka M, Fujii H, Yoneda M, et al. Antidiabetic therapy in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Sci* 2020;21:1907.
28. Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H, Takahashi H, Kojima M, Ono M, et al. Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). *Hepatol Res* 2015;45:269-78.
29. Fan H, Pan Q, Xu Y, Yang X. Exenatide improves type 2 diabetes concomitant with non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013;57:702-8.
30. Kalogirou M, Sinakos E. Treating nonalcoholic steatohepatitis with antidiabetic drugs: will GLP-1 agonists end the struggle? *World J Hepatol* 2018;10:790-4.
31. Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, Meier JJ, Nauck MA. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:336-47.
32. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse effects of GLP-1 receptor agonists. *Rev Diabet Stud* 2014;11:202-30.
33. Gier B, Matveyenko AV, Kirakossian D, Dawson D, Dry SM, Butler PC. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras(G12D) mouse model. *Diabetes* 2012;61:1250-62.
34. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 2010;151:1473-86.
35. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S111-24.
36. Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35:e3082.
37. Korean Diabetes Association. Clinical practice guidelines for diabetes. Seoul: Korean Diabetes Association; 2021.