

Glukagonlignende peptid 1-receptoragonister til behandling af type 2-diabetes

Andreas Andersen¹, Alexander Sidelmann Christensen¹, Filip Krag Knop^{1,2,3} & Tina Vilsbøll^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Klinisk Metabolisk

Fysiologi, Steno Diabetes Center Copenhagen

2) Institut for Klinisk

Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

3) Novo Nordisk

Foundation Center for Basic Metabolic Research, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger

2019;181:V10180725

I Danmark behandles mere end 26.900 patienter med type 2-diabetes med glukagonlignende peptid 1 (GLP-1)-receptoragonister [1]. Den første GLP-1-receptoragonist blev godkendt til behandling af type 2-diabetes i 2005, og med godkendelsen af semaglutid i 2017 er yderligere seks præparater kommet til [2]. GLP-1-receptoragonister er i guidelines anbefalet som behandling efter metformin på lige fod med øvrige godkendte antidiabetika til patienter uden hjerte-kar-sygdom [3]. Ved klinisk hjertesygdom bør GLP-1-receptoragonister og *sodium-glucose co-transporter 2* (SGLT-2)-hæmmere, som begge har vist effekt på patienter med type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom, derimod overvejes frem for øvrige antidiabetika som andetvalgsbehandling. Effekt og bivirkninger af de for nuværende tilgængelige GLP-1-receptoragonister varierer, hvorfor vi med denne artikel ønsker at give et overblik over de enkelte præparater i denne klasse.

GLUKAGONLIGNENDE PEPTID 1-FYSIOLOGI

Inkretinhormonerne GLP-1 og *gastric inhibitory peptide* (GIP) frigives fra tarmen i forbindelse med fødeindtag. Inkretinhormonerne medierer inkretineffekten, som er defineret ved den større insulinsekretion efter et peroralt glukoseindtag end efter en intravenøs glukoseinfusion, hvor der opnås identiske plasmaglukoseværdier. Hos den raske person sørger inkretineffekten for op til 70% af insulinsekretionen efter et peroralt indtag af glukose og udgør således en central del af den postprandiale regulering af blodsukkeret [4]. I modsætning til ved GIP er den glukosesænkende effekt af GLP-1 bevaret om end reduceret hos personer med type 2-diabetes, hvilket er baggrunden for GLP-1-baseret behandling af type 2-diabetes [5]. I den pankreatiske betacelle resulterer

stimulation af GLP-1-receptoren i sekretion af insulin, dog kun når koncentrationen af glukose i plasma er over normalt fasteniveau. Ligeledes hæmmer GLP-1 frigivelsen af glukagon afhængigt af plasmakoncentrationen af glukose, hvilket formentlig medieres via parakrine effekter af somatostatin og insulin. GLP-1 hæmmer desuden ventrikeltømmningen, hvilket forsinket optaget af næring fra tarmen, hvorved den postprandiale stigning i plasmaglukoseniveauet reduceres [2]. Yderligere er der observeret effekter af GLP-1 og GLP-1-receptoragonister i en lang række andre væv (Figur 1).

GLUKAGONLIGNENDE PEPTID 1 OG PATOFYSIOLOGIEN TIL TYPE 2-DIABETES

Hos personer med type 2-diabetes er inkretineffekten kraftigt reduceret [6] respectively, were measured in 14 Type 2 (non-insulin-dependent. Da sekretionen og eliminationen af GLP-1 er uændret hos personer med type 2-diabetes, er det nærliggende, at en nedsat sensitivitet og derved en nedsat insulinotrop effekt forklarer den reducerede inkretineffekt [2]. Dette understøttes af, at GLP-1 i suprafysiologiske doser medfører et betydeligt insulinrespons og en normalisering af fastebloodsukkeret hos personer med type 2-diabetes [7].

GLUKAGONLIGNENDE PEPTID 1-RECEPTOR-AGONISTER TIL BEHANDLING AF TYPE 2-DIABETES

GLP-1-receptoragonister administreres alle subkutant og kan opdeles i kortidsvirkende og langtidsvirkende afhængigt af deres farmakokinetik (Tabel 1) [2]. De kortidsvirkende GLP-1-receptoragonister giver intermitterende stimulation af GLP-1-receptoren, hvilket er påvist at føre til en bevaret effekt på ventrikeltømmningen, når de administreres i forbindelse med et måltid, og de har derved større effekt på de postprandiale udsving i plasmaglukosekoncentration, end de langtidsvirkende GLP-1-receptoragonister har. De langtidsvirkende GLP-1-receptoragonister resulterer derimod i kontinuerlig stimulation af GLP-1-receptoren og større reduktion i niveauet af glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) (Figur 2A).

Kortidsvirkende glukagonlignende peptid 1-receptoragonister

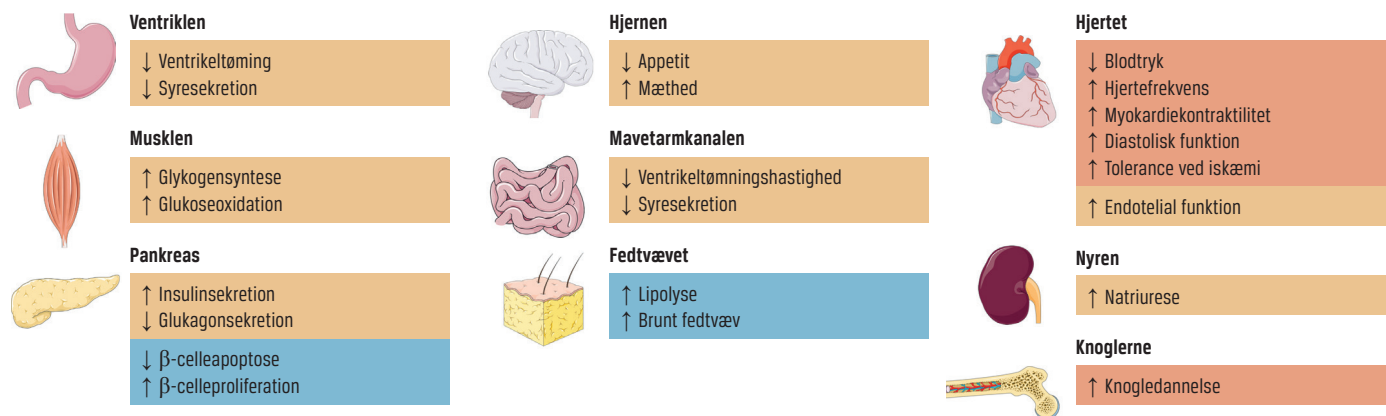
To kortidsvirkende GLP-1-receptoragonister er godkendt til behandling af type 2-diabetes, nemlig exenatid

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Glukagonlignende peptid (GLP) 1-receptoragonister er en effektiv klasse af antidiabetika, der ud over at forbedre glykæmisk kontrol medfører vægttab.
- ▶ Semaglutid er den senest godkendte GLP-1-receptoragonist og medfører ligesom liraglutid og dulaglutid en signifikant reduktion i risikoen for kardiovaskulær sygdom.
- ▶ Behandling med GLP-1-receptoragonister bør særligt overvejes til patienter med type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom eller høj kardiovaskulær risiko.

 **FIGUR 1**

Effekter af glukagonlignende peptid (GLP)-1 og GLP-1-receptoragonister i forskellige væv påvist i prækliniske studier og i humane studier ved anvendelse af fysiologiske niveauer af GLP-1 og behandling med GLP-1-receptoragonist. Figuren er tilpasset fra [2].



■ GLP-1-receptoragonister ■ Fysiologiske niveauer af GLP-1^a ■ Prækliniske studier

a) De angivne effekter ved fysiologiske niveauer af GLP-1 forekommer også ved behandling med GLP-1-receptoragonister.

og lixisenatid. I et *head-to-head*-studie var lixisenatid noninferiort i forhold til exenatid, hvad angår reduktion i HbA_{1c}-niveau, hvorimod exenatid medførte større vægttab, end lixisenatid gjorde [8]. Lixisenatid gav generelt lidt færre bivirkninger, og færre patienter oplevede episoder med hypoglykæmi. Pga. den inferior effekt på HbA_{1c}-niveau sammenlignet med de langtidsvirkende GLP-1-receptoragonister er anvendelsen af de kortidsvirkende GLP-1-receptoragonister begrænset.

Langtidsvirkende glukagonlignende peptid 1-receptoragonister

I Danmark findes der fem godkendte langtidsvirkende GLP-1-receptoragonister (Tabel 1), hvoraf kun fire fortsat er tilgængelige, da produktionen af albiglutid er stoppet pga. begrænset anvendelse og minimal effekt på reduktion af kropsvægten [9]. Fælles for de tilgængelige GLP-1-receptoragonister er, at de medfører kontinuerlig aktivering af GLP-1-receptoren, da de er konstrueret således, at de enten frigives langsomt til det systemiske kredsløb efter administration eller har nedsat renal udskillelse som følge af proteinbinding [2]. Liraglutid har vist signifikant større reduktioner i HbA_{1c}-niveauet end exenatid (ved ugentlig administration) [10], mens der ikke er fundet noget forskel i reduktion i HbA_{1c} sammenlignet med dulaglutid [11]. Den seneste GLP-1-receptoragonist, semaglutid, har vist signifikant større reduktioner i HbA_{1c} end både dulaglutid og exenatid (ved ugentlig administration) [12, 13], mens der ikke er gennemført studier, hvor man har sammenlignet effekten af semaglutid med liraglutid (Figur 2A). Behandling med liraglutid og semaglutid er desuden for begge påvist at have givet signifikant

større reduktioner i kropsvægt end behandling med dulaglutid og exenatid (ved ugentlig administration) (Figur 2B) [11-14].

Desuden er der udviklet en oral formulering af semaglutid, som er blevet undersøgt i fase 3-programmet PIONEER, som er blevet gennemført i 2018. Her har oral semaglutid vist signifikant større effekt på reduktion af HbA_{1c} og kropsvægt end liraglutid med sammenlignelig forekomst af kvalme, men data fra dette studie er endnu ikke publiceret [15].

 **TABEL 1**

Oversigt over de tilgængelige glukagonlignende peptid (GLP)-1-receptoragonister og deres farmakokinetik. Tilpasset fra [2].

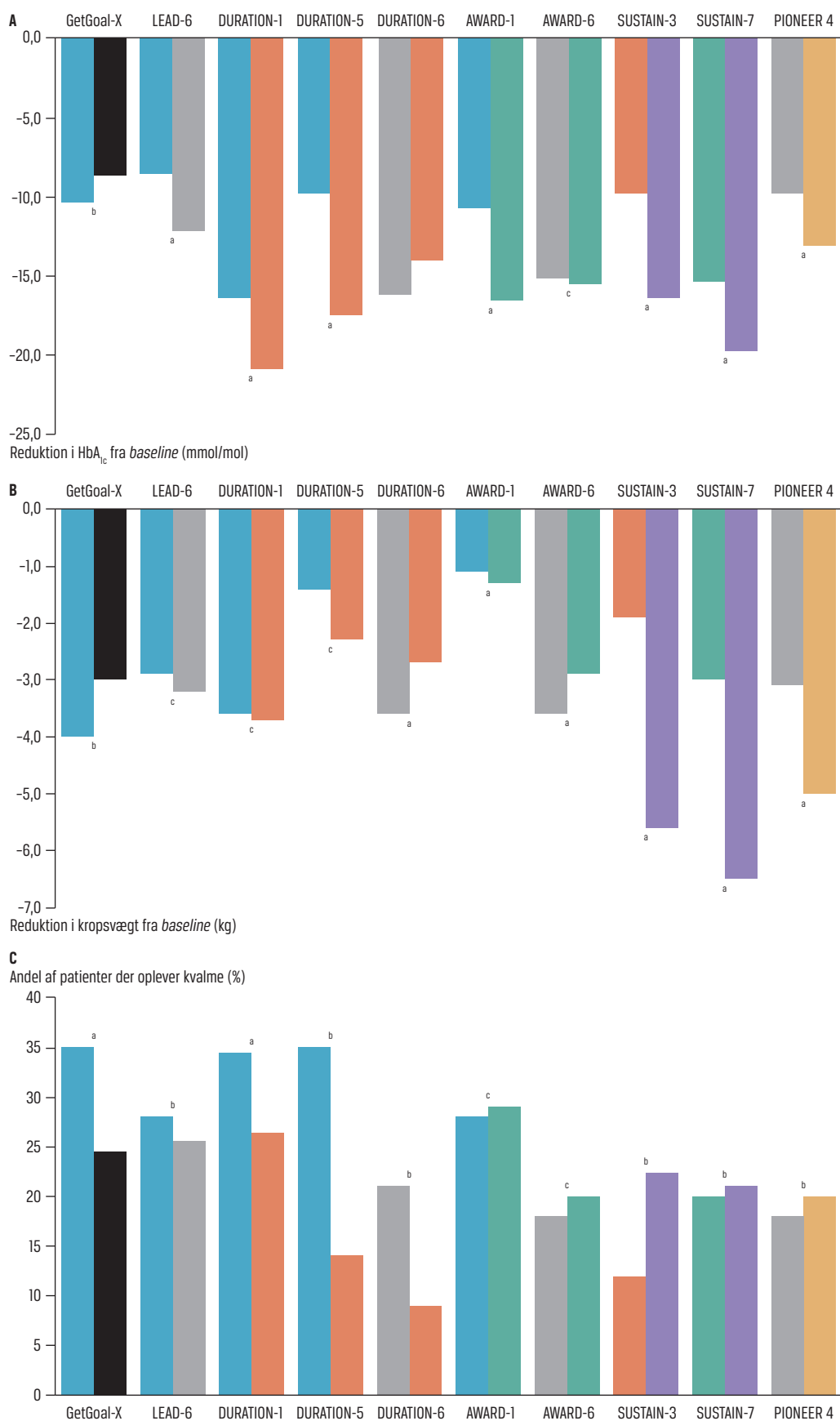
| Indholdsstof | Årstal for godkendelse | | Administration | Dosis | Halveringstid, t. | Elimination |
|-------------------------|------------------------|------|----------------|-------------|-------------------|--------------------------------------|
| | FDA | EMA | | | | |
| <i>Kortidsvirkende</i> | | | | | | |
| Exenatid | 2005 | 2006 | 2 × dagligt | 5-10 µg | 2,4 | Hovedsageligt renal |
| Lixisenatid | 2016 | 2013 | 1 × dagligt | 10-20 µg | 3 | Hovedsageligt renal |
| <i>Langtidsvirkende</i> | | | | | | |
| Liraglutid | 2010 | 2009 | 1 × dagligt | 0,6-1,8 mg | 13 | Peptidaser Renal: 6% Fæces: 5% |
| Exenatid (ugentligt) | 2012 | 2011 | 1 × ugentligt | 2 mg | - ^a | Hovedsageligt renal |
| Dulaglutid | 2014 | 2014 | 1 × ugentligt | 0,75-1,5 mg | 113 | Peptidaser og renal |
| Semaglutid | 2017 | 2017 | 1 × ugentligt | 0,5-1,0 mg | 165 | Peptidaser og renal |

EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration, USA.

a) Samme farmakokinetik som for kortidsvirkende exenatid fraset forlænget absorption fra det subkutane væv.

 FIGUR 2

Effekt og bivirkninger af de tilgængelige glukagonlignende peptid-1-receptoragonister i fase III-studier med direkte sammenligning af de respektive præparater: reduktion i glykeret hæmoglobin (HbA_{1c})-niveau i forhold til *baseline* (A), reduktion i kg kropsvægt i forhold til *baseline* (B), andel af patienter, der oplever kvalme i studieperioden (C). Figuren er tilpasset fra [2].



KARDIOVASKULÆR SIKKERHED

I forbindelse med godkendelsen af nye præparater til behandling af type 2-diabetes har det siden 2008 været et krav fra de amerikanske sundhedsmyndigheder, Food and Drug Administration (FDA), og efterfølgende de europæiske sundhedsmyndigheder, European Medicines Agency (EMA), at der skulle gennemføres studier, så den kardiovaskulære sikkerhed var garanteret. Således er der gennemført eller initieret kardiovaskulære sikkerhedsstudier for alle tilgængelige GLP-1-receptoragonister med undtagelse af exenatid, da dette blev godkendt, før kravet om kardiovaskulære sikkerhedsstudier blev indført. Mens der ved behandling med lixisenatid og exenatid (ved ugentlig administration) ikke blev påvist nogen forskel i risikoen for udvikling kardiovaskulær sygdom sammenlignet med ved konventionel behandling (*hazard*-ratioer på hhv. 1,02; 95% konfidens-interval (KI): 0,89-1,17) og 0,91; 95% KI: 0,83-1,00) [16, 17], er der for både liraglutid og semaglutid påvist signifikante reduktioner i risikoen for kardiovaskulær sygdom defineret som kardiovaskulær død, nonfatalt akut myokardieinfarkt og nonfatal apopleksi (*hazard*-ratioer på hhv. 0,89; 95% KI: 0,78-0,97 og 0,74; 95% KI: 0,58-0,95) [18, 19]. Den kardiovaskulære effekt af liraglutid bestod primært i en signifikant reduktion af kardiovaskulær død, mens effekten af semaglutid primært bestod i en reduktion af nonfatal apopleksi. Senest er der publiceret resultater fra det kardiovaskulære sikkerhedsstudie for albiglutid (på trods af at albiglutid er trukket tilbage fra markedet), som viste en signifikant reduktion i risikoen for kardiovaskulær sygdom (*hazard*-ratio 0,78; 95% KI: 0,68-0,90), som primært bestod i en reduktion i akut myokardieinfarkt (*hazard*-ratio 0,75; 95% KI 0,61-90) [20]. De foreløbige resultater fra de kardiovaskulære sikkerhedsstudier, hvor man har undersøgt effekten af hhv. dulaglutid og oral semaglutid, er begge blevet offentliggjort i pressemeddelelser [21, 22]. Mens dulaglutid signifikant reducerede risikoen for kardiovaskulær sygdom, viste oral semaglutid ikke en signifikant effekt på det sammensatte primære kardiovaskulære endepunkt. Det bør dog bemærkes, at studiet med semaglutid havde en betydelig kortere varighed og færre inkluderede patienter end de øvrige kardiovaskulære sikkerhedsstudier, hvorfor det formentlig ikke havde den fornødne styrke til påvisning af en eventuel gavnlig effekt på kardiovaskulær sygdom.

GLUKAGONLIGNENDE PEPTID 1-RECEPTOR-AGONISTER TIL BEHANDLING AF FEDME

Alle tilgængelige GLP-1-receptoragonister medfører signifikante vægttab. For nuværende er det dog kun liraglutid i forhøjet dosis (3,0 mg dagligt), der er godkendt til indikationen fedme. I fase 3-studier medførte 56 ugers behandling med liraglutid sammen med livs-

tilsintervention et yderligere vægttab på 4,0-5,4% af kropsvægten sammenlignet med placebo og livstilsintervention [23-25]. Denne forskel var dog 12 uger efter ophør af behandling reduceret til 2,0-4,4% af kropsvægten, hvilket understreger behovet for vedvarende behandling for at fastholde effekten. Ved opfølgning efter tre års aktiv behandling fandt man desuden, at patienter med et hurtigt respons på behandlingen defineret ved $\geq 5\%$ reduktion i kropsvægt efter 16 ugers behandling havde større vedvarende vægttab end patienter, der ikke havde et hurtigt respons på behandlingen [26]. Et tidligt behandlingsrespons kan således prædiktere, hvilke patienter der har størst effekt af behandlingen. Semaglutid til behandling af fedme afprøves i øjeblikket i fase 2. I et studie, der inkluderede 957 patienter, medførte semaglutid (0,4 mg dagligt) et placebojusteret vægttab på 11,5% af kropsvægten efter 52 ugers behandling [27].

Bivirkninger

De mest almindelige bivirkninger af behandling med GLP-1-receptoragonister er gastrointestinale i form af kvalme, opkastning og/eller diarré. Bivirkningerne aftager typisk efter få ugers behandling. Frekvensen af den hyppigst forekommende gastrointestinale bivirkning, kvalme, i forbindelse med behandling med dulaglutid er den samme som ved behandling med liraglutid og semaglutid [11, 13]. I forbindelse med introduktionen af de første GLP-1-receptoragonister blev der rejst bekymring om, hvorvidt behandlingen medførte en øget forekomst af akut pankreatitis og pancreascancer. En gennemgang af FDA og EMA har dog ikke påvist øget incidens af hverken akut pankreatitis eller pancreascancer [28]. Alle GLP-1-receptoragonister har dog forsat en advarsel i indlægssedlen, hvor det angives, at alle patienter skal informeres om symptomer på pankreatitis.

DISKUSSION

Alle tilgængelige GLP-1-receptoragonister har vist en klinisk relevant effekt på glykæmisk kontrol samt vægttab, om end effektstørrelsen mellem de enkelte præparater varierer. Liraglutid har indtil for nylig været den eneste tilgængelige GLP-1-receptoragonist med dokumenteret effekt på risikoen for kardiovaskulær sygdom, men med godkendelsen af semaglutid og de nye resultater for dulaglutid er yderligere to præparater føjet til denne liste [18, 19]. Semaglutid har ligeledes vist anseelig effekt på HbA_{1c}-niveauet samt vægttab og er med ugentlig administration et godt alternativ til liraglutid for patienter, der ønsker færre injektioner. Der foreligger ikke direkte sammenligninger af liraglutid og subkutant administreret semaglutid. Dette er imidlertid gennemført for den perorale formulering af semaglutid, som har vist signifikant større effekt på glykæmisk

kontrol og vægttab, end liraglutid har [15]. Årsagen til den kardiovaskulære effekt af GLP-1-receptoragonister er forsat ikke fuldt afklaret, men den er formentlig medieret gennem en kombination af flere virkningsmekanismer inkl. forbedret glykæmisk kontrol, vægttab, forbedret lipidprofil og reduceret blodtryk [29]. Desuden medfører behandling med GLP-1-receptoragonist ikke risiko for hypoglykæmi, hvis det ikke kombineres med insulin eller sulfonylurinstoffer. Netop hypoglykæmi er mistænkt for at kunne forårsage kardiovaskulær sygdom og død blandt patienter med type 2-diabetes. Det er desuden værd at bemærke, at en anden klasse af antidiabetika med signifikant effekt på risikoen for kardiovaskulær sygdom [30], nemlig SGLT-2-hæmmere, medierer deres effekt gennem helt andre virkningsmekanismer, hvorfor en additiv kardiovaskulær effekt ved kombineret behandling med GLP-1-receptoragonist og SGLT-2-hæmmer ikke kan udelukkes. I forbindelse med tolkningen af de kardiovaskulære sikkerhedsstudier er det dog vigtigt at bemærke, at de er gennemført i populationer med etableret kardiovaskulær sygdom eller høj kardiovaskulær risiko. De påviste effekter kan således ikke direkte overføres til en den brede population af patienter med type 2-diabetes.

KONKLUSION

GLP-1-receptoragonister er en effektiv klasse af antidiabetika, der i tillæg til deres glukosesænkende effekt medfører vægttab og kan reducere risikoen for kardiovaskulær sygdom. GLP-1-receptoragonister er desuden en lovende klasse til behandling af fedme, men for nuværende er liraglutid den eneste GLP-1-receptoragonist med denne indikation.

SUMMARY

Andreas Andersen, Alexander Sidemann Christensen, Filip Krag Knop & Tina Vilsbøll:

Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of Type 2 diabetes

Ugeskr Læger 2019;181:V10180725

Supraphysiological levels of the incretin hormone glucagon-like peptide 1 (GLP-1) have demonstrated a marked glucose-lowering effect in patients with Type 2 diabetes. Six GLP-1 receptor agonists are currently available for the treatment of Type 2 diabetes and have all proven to render significant reductions in both glycated haemoglobin level and body weight. However, of the clinical available compounds only liraglutide, dulaglutide and semaglutide have demonstrated reductions in the risk of cardiovascular disease. This review aims at providing an overview of the efficacy and safety of the GLP-1 receptor agonist class.

KORRESPONDANCE: Tina Vilsbøll.

E-mail: tina.vilsboell.lauritsen.01@regionh.dk

ANTAGET: 8. januar 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. marts 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Sundhedsdatastyrelsen. Medstat.dk. www.medstat.dk/ (29. dec 2018).
- Andersen A, Lund A, Knop FK et al. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:390-403.
- Snorgaard O, Kristensen JK, Balasubramaniam K et al. Farmakologisk behandling af type 2 diabetes - mål og algoritmer. Dansk Selskab for Almen Medicin, Dansk Endokrinologisk Selskab, 2018. <https://vejledninger.dsam.dk/media/files/4/guidelines-2018-final.pdf>
- Nauck MA, Homberger E, Siegel EG et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:492-8.
- Kjems LL, Holst JJ, Vølund A et al. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes* 2003;52:380-6.
- Nauck M, Stöckmann F, Ebert R et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46-52.
- Nauck MA, Kleine N, Orskov C et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36:741-4.
- Rosenstock J, Raccach D, Korányi L et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care* 2013;36:2945-51.
- GlaxoSmithKline. Discontinuation of TANZEUM® (albiglutide) 2017. https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Brands/TANZEUM/824058RO_hcpLetter.pdf (9. okt 2017).
- Buse JB, Nauck M, Forst T et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013;381:117-24.
- Dungan KM, Povedano ST, Forst T et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2014;384:1349-57.
- Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41:258-66.
- Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:275-86.
- Wysham C, Blevins T, Arakaki R et al. 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.
- Novo Nordisk. Oral semaglutide shows statistically significantly greater reductions in HbA1c and weight compared to Victoza® and sitagliptin in the PIONEER 4 and 7 trials. <https://www.novonordisk.com/media/news-details.2200408.html> (1. aug 2018).
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S 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.
- Lilly. Trulicity® (dulaglutide) demonstrates superiority in reduction of cardiovascular events for broad range of people with type 2 diabetes. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/trulicity-dulaglutide-demonstrates-superiority-reduction> (5. nov 2018).
- Novo Nordisk. Oral semaglutide demonstrates favourable cardiovascular safety profile and significant reduction in cardiovascular death and all-cause mortality in people with type 2 diabetes in the PIONEER 6 trial. https://www.novonordisk.com/content/Denmark/HQ/www-novonordisk-com/en_gb/home/media/news-details.2226789.html (23. nov 2018).
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:687.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.
- Wadden TA, Hollander P, Klein S et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced

- weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes* 2013;37:1443-51.
26. Madsbad S, Greenway F, Lau DC et al. Early weight loss responders to liraglutide 3.0 mg achieved greater weight loss and regression to normoglycaemia, and reduced development of T2D at 3 years, versus early nonresponders in the SCALE Obesity and Prediabetes trial [abstract]. *Obesity Facts* 2016;9(suppl 1):68.
 27. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet* 2018;392:637-49.
 28. Egan AG, Blind E, Dunder K et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs – FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014;370:794-7.
 29. Dalsgaard NB, Brønden A, Vilsbøll T et al. Cardiovascular safety and benefits of GLP-1 receptor agonists. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:351-63.
 30. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018;61:2108-17.