

당뇨병 신약의 cardiovascular outcome trials 결과의 해석

고관표^{1,2}, 진현정³

¹제주대학교 의과대학 내과학교실, ²제주대학교병원 내과, ³제주의료원 내과

Interpretation of cardiovascular outcome trials results of new antidiabetic agents by Gwanpyo Koh^{1,2}, Hyounjung Chin³
(¹Department of Internal Medicine, Jeju National University College of Medicine, Jeju; ²Department of Internal Medicine, Jeju National University Hospital, Jeju; ³Department of Internal Medicine, Jeju Medical Center, Jeju, Republic of Korea)

Abstract The incidence of diabetes is continuously increasing worldwide, resulting in a considerable socioeconomic burden. Glycemic control using traditional diabetes medications prevents microvascular complications; however, there is no objective evidence that it prevents macrovascular complications. In the 21st century, concerns have arisen that strict glycemic control and the diabetes drug rosiglitazone might increase mortality. This led the United States Food and Drug Administration to establish guidelines that require that cardiovascular outcome trials (CVOTs) with 3-point major adverse cardiovascular events (3-P MACE) as the primary endpoints be performed for new diabetes drugs. Since then, 20 CVOTs have been reported. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors do not increase the incidence of cardiovascular disease; however, saxagliptin increases the risk of heart failure. Sodium-glucose cotransporter inhibitors (SGLT2is) and glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RAs) not only have proven cardiovascular safety but also have shown results beyond expectations by reducing the incidence of cardiovascular diseases. Additionally, SGLT2is have been reported to markedly prevent heart failure and kidney disease. The reduction in 3-P MACE by GLP-1RAs was observed only with long-acting agents; long-acting GLP-1RAs also markedly reduced renal endpoints. However, no preventive effect against heart failure was observed with GLP-1RAs. The preventive effects of both drug types against cardiovascular and kidney diseases appear to be independent of glycemic control. In conclusion, based on CVOT results, it is necessary to actively prescribe SGLT2is and GLP-1RAs to prevent cardiovascular disease in patients with diabetes, regardless of glycemic control.

Key words: Clinical trial, Sodium-glucose transporter 2 inhibitors, Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, Heart failure, Kidney diseases

Received: May 28, 2024

Revised: July 2, 2024

Accepted: July 4, 2024

Correspondence to

Hyounjung Chin
Department of Internal Medicine, Jeju
Medical Center, 10 Sancheondannam-gil, Jeju
63243, Republic of Korea
Tel: 82-64-720-2167
Fax: 82-64-724-2103
E-mail: chinhyounjung@gmail.com

서론

당뇨병은 전 세계적으로 계속 증가하고 있으며 2021년 기준 환자수가 5억 명이 넘고 2045년에는 거의 8억 명까지 증가할 것으로 예상하고 있다.¹ 따라서 이에 따른 이환율(morbidity)과 사망률, 그리고 경제적, 사회적 부담은 앞으로도 계속 늘어날 수밖에 없다. 당뇨병으로 인한 비용 지출의 상당수는 미세혈관합병증과 대혈관합병증 등의 만성 당뇨합병증 때문이다.² 당뇨병의 대표적 특징인 고혈당을 개선하여 당뇨합병증을 예방하려는 시도는 오래전부터 있어 왔다. 1993년 1형당뇨병을 대상으로 한 DCCT 연구에서 다회 인슐린 치료로 평균 당화혈색소를 7%로 유지한 군이 하루 1-2회 투여군보다 미세혈관합병증 발생이 유의하게 감소하였다.³ 이어 1998년 2형당뇨병 환자를 대상으로 한 UKPDS 연구에서 약물 투여군에서 보존적 치료군보다 미세혈관합병증 발생이 유의하게 줄었다.⁴ 양 군 간 혈당 조절의 차이는 DCCT 연구가 당화혈색소 차이가 2%였으며 UKPDS 연구는 약물군의 당화혈색소 중앙값(median)이 7.0%였고 보존적 치료군은 7.9%로 0.9%의 차이를 보였다. 그러나 대혈관합병증은 두 연구에서 유의한 결과를 보이지 못하였다. 구체적으로 UKPDS 연구에서는 양 군 간 대표적인 대혈관합병증인 심근경색 발생의 차이에 대한 *P*-value가 0.052로 통계적 유의성은 없었으나 약물군에서 적은 경향을 보였다.^{3,4} 또한 UKPDS 관찰 연구에서 당화혈색소 1% 증가는 심근경색 14%

증가와 연관됨이 관찰되었다.⁵ 따라서 연구자들은 당화혈색소를 UKPDS 약물군의 7%보다 더 많이 감소시키면 심근경색 등의 대혈관합병증을 유의하게 감소시킬 수 있을 것으로 생각하여 철저한 혈당 조절로 당화혈색소를 6.5-6.0% 이하로 감소시킴으로써 대혈관합병증을 예방하려는 ACCORD, ADVANCE, VADT 임상시험을 진행하게 되었다. 그러나 이 세 가지 연구 모두에서 유의한 심혈관질환 예방 효과가 나타나지 않았고 오히려 ACCORD 연구에서는 사망률이 증가하는 충격적인 결과가 관찰되었다(Table 1).⁶⁻⁸ 한편 당시 2형당뇨병의 주요 병인인 인슐린저항성을 개선시키는 thiazolidinedione (TZD) 계열 약제의 처방이 늘고 있었는데 2007년 Nissen⁹은 대표적 TZD 약제인 rosiglitazone이 심근경색 발생과 사망률을 올린다는 메타 분석 결과를 발표하여 사회적으로 많은 파장을 일으켰다. 이 메타 분석은 혈당 개선을 목적으로 rosiglitazone을 투여한 42개의 소규모 연구들을 대상으로 하였다. 이로부터 2년 후 심혈관질환을 일차 지표(primary endpoint)로 하는 대규모 무작위 배정 임상시험인 RECORD 연구를 통하여 rosiglitazone은 다른 당뇨약보다 심혈관질환을 증가시키지 않는다는 결과가 발표되었으나¹⁰ 당시 rosiglitazone은 이미 시장에서 거의 퇴출된 상태였다. 이렇게 당뇨병 약제에 대한 안전성 이슈가 제기되자 2008년 미국 Food and Drug Administration (FDA)는 향후 당뇨병 약제로 승인을 받기 위해서는 다음과 같은 기준을 충족하는 심혈관 안전성 데이터를 제출해야 한다는 지침을 제

Table 1. Comparison of three large clinical trials for preventing cardiovascular disease through intensive glycemic control

| Trial | ACCORD ⁶ | ADVANCE ⁷ | VADT ⁸ |
|--|-------------------------------|------------------------------------|---|
| Number of patients | 10,251 | 11,140 | 1,791 |
| Age (years)* | 62 | 66 | 60 |
| BMI (kg/m ²)* | 32 | 28 | 31 |
| Duration of diabetes (years)* | 10 | 8 | 11.5 |
| History of CVD (%) | 35 | 32 | 40 |
| HbA1c goals (%) [†] | <6.0 vs. 7.0-7.9 | <6.5 vs. Based on local guidelines | <6.0 (action if >6.5) vs. planned separation of 1.5 |
| Baseline HbA1c (%) | 8.3 | 7.5 | 9.4 |
| Achieved HbA1c (%) ^{†‡} | 6.4 vs. 7.5 | 6.5 vs. 7.3 | 6.9 vs. 8.4 |
| Duration of follow-up (years) [‡] | 3.5 | 5 | 5.6 |
| CV events [§] | 0.90 (0.78-1.04) | 0.94 (0.84-1.06) | 0.88 (0.74-1.05) |
| All-cause mortality [§] | 1.22 (1.01-1.46) [¶] | 0.93 (0.83-1.06) | 1.07 (0.80-1.42) |

BMI: body mass index, CVD: cardiovascular diseases, CV, cardiovascular.

*Mean value.

[†]Intensive glycemic control vs. standard glycemic control.

[‡]Median value.

[§]Hazard ratio (95% confidence interval).

[¶]Statistically significant results.

시하였다(Table 2).¹¹ 이후 dipeptidyl peptidase 4 inhibitor (DPP4i), sodium-glucose cotransporter inhibitor (SGLT2i) 그리고 glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP-1RA) 등의 당뇨병 신약에 대한 심혈관 안전성을 입증하는 대규모 무작위 임상시험들이 진행되었으며 이를 cardiovascular outcome trial (CVOT)라고 부른다. 지금까지 20개의 CVOT 결과들이 발표되었으며 이들은 대부분 non-fatal myocardial infarction (MI), non-fatal stroke 그리고 cardiovascular (CV) death로 구성된 3-point major adverse cardiovascular events (3-P MACE)를 연구의 일차 지표로 삼았고 심혈관질환 기왕력이 있거나 심혈관 위험도가 높은 환자들을 대상으로 하였다.

본 논문의 목적은 최근 당뇨병 신약에 대한 CVOT의 결과를 해석하고 평가하는 것이다. 구체적으로 DPP4i, SGLT2i, GLP-1RA 약제들의 심혈관 안전성과 보호 효과를 조사하는 것이다. 본 논문은 당뇨병 환자에서 대혈관합병증을 예방하는 데 있어 혈당 조절의 역할을 넘어선 신약들의 추가적인 이점을 구체적으로 기술하고자 한다. 즉 최근 CVOT들을 통해 밝혀진 SGLT2i와 GLP-1RA의 심혈관 및 콩팥질환 예방 효과에 대해 논의하고 향후 당뇨병 환자의 심혈관 및 콩팥질환 관리에 이 약제들을 어떻게 활용하는지에 대한 방향을 제시하고자 한다.

본 론

1. DPP4i CVOT

지금까지 DPP4i로 시행된 CVOT는 saxagliptin의 SAVOR-TIMI 53,¹² alogliptin의 EXAMINE,¹³ sitagliptin의 TECOS,¹⁴

linagliptin의 CARMELINA¹⁵와 CAROLINA¹⁶로 총 5개이다. 이 CVOT의 대부분은 위약 대조 연구이며 CAROLINA 연구만 설폰요소제인 glimepiride와 비교하였다. 모든 CVOT에서 시험군의 3-P MACE 발생은 위약군과 유의한 차이가 없었고 CAROLINA 연구에서도 linagliptin군은 glimepiride군과 유의한 차이가 없어서 이들 약제의 심혈관 안전성을 입증하였다고 할 수 있다. 그리고 3-P MACE의 95% 신뢰 구간(confidence interval, CI)의 상한선(upper margin)이 모두 1.3 미만으로 미국 FDA에서 제시한 기준¹¹도 만족하였다. Saxagliptin은 2상과 3상 시험의 사후 분석(post-hoc analysis)에서는 심혈관질환 역제를 시사하는 소견을 보였으나¹⁷ 심혈관질환을 일차 지표로 하는 CVOT인 SAVOR-TIMI 53 연구에서는 위약군과 심혈관질환 발생이 비슷한 결과를 보였다. 한편 이차 지표(secondary endpoint)인 심부전으로 인한 입원(hospitalization for heart failure, HHF)은 오히려 saxagliptin군에서 유의하게 증가하는 결과를 보였다(Table 3). EXAMINE 연구에서도 HHF의 위험도(hazard ratio, HR)와 95% CI가 각각 1.19, 0.90-1.58로 증가하는 경향을 보였으나¹⁸ HHF의 총 횟수(total number)가 아닌 첫번째 발생(first occurrence)으로 계산했을 때는 위험도가 1.07, 95% CI가 0.79-1.46으로 감소한다고 하였다.¹⁹ Linagliptin은 전임상자료(preclinical data)와 메타 분석에서 단백뇨 감소 결과가 관찰되었으나²⁰ CARMELINA 연구에서는 단백뇨 및 신기능 변화의 차이가 없었다.¹⁵ Sulfonylurea (SU) 제제는 오래전부터 심혈관질환을 유발한다는 우려가 있었으나^{21,22} CAROLINA 연구에서 대표적인 SU 제제인 glimepiride가 linagliptin과 비교하여 3-P MACE 발생의 차이가 없었다.¹⁶

Table 2. 2008 United States Food and Drug Administration guidelines on how to evaluate the cardiovascular risk of newer antidiabetic agents for the treatment of type 2 diabetes

1. Phase 2 and 3 trials that include patients at higher risk for CV events, are of sufficient size and duration to enable enough CV events to allow for a meaningful evaluation of CV risk, and are designed to facilitate late meta-analysis; the CV events should include CV mortality, MI, and stroke and can also include hospitalization for ACS, urgent revascularization procedures, and other end points such as HF hospitalization
2. Independent adjudication of CV events
3. Meta-analysis of the phase 2 and 3 trials to be conducted at the end of the research program, following a protocol developed in advance that prespecifies the end points to be assessed and the statistical methods to be employed
4. Analysis of premarketing data comparing the CV events occurring with the agent to those occurring with the control group and demonstrating that the upper limit of a two-sided 95% CI of the estimated risk ratio is ,1.8; if this cannot be done through the meta-analysis described above, it should be accomplished in a separate, large CV safety trial
5. For agents whose 95% CI upper limit falls between 1.3 and 1.8 in premarketing analysis, completion of a postmarketing trial or continuation of a premarketing trial after approval may be needed to conclusively show that the upper limit of the two-sided 95% CI is, 1.3 with a “reassuring” point estimate of overall CV risk

CV: cardiovascular, MI: myocardial infarction, ACS: acute coronary syndrome, HF: heart failure, CI: confidence interval.

정리하면 CVOT를 통해 DPP4i의 심혈관 안전성이 입증되었다. 그러나 사후 분석에서 관찰되었던 saxagliptin의 심혈관 보호 효과는 입증되지 않았고 오히려 심부전을 증가시켰으며 메타 분석에서 보였던 linagliptin의 콩팥 보호 효과도 CVOT에서는 확인되지 않았다. 그리고 과거의 우려와 달리 SU 제제는 심혈관질환을 유발하지 않았다. 즉 인과관계를 추론하는 데 있어 사후 분석, 메타 분석, 관찰 연구보다는 CVOT와 같은 대규모 무작위 대조시험 (large-sized, randomized controlled trial)이 보다 높은 정확성을 제공한다는 사실이 재차 입증되었다고 할 수 있다.

2. SGLT2i CVOT

SGLT2i를 가지고 시행한 CVOT는 지금까지 6개의 연구 결과가 발표되었다.²³⁻²⁸ 이 중 canagliflozin을 이용한 CVOT는 2개인데 심혈관 위험도가 높은 2형당뇨병 환자를 대상으로 한 CANVAS 연구와 만성 콩팥병을 앓는 2형당뇨병 환자를 대상으로 한 CREDENCE 연구이다.^{24,25} 그리고 최근에 발표된 SCORED 연구는 다른 SGLT2i CVOT와 달리 SGLT2와 SGLT1에 대한 이중 억제제인 sotagliflozin으로 수행된 임상시험이다.²⁸ 이들 6개의 CVOT 모두에서 일차 지표인 3-P MACE가 위약군에 비해 증가되지 않았고 95% CI의 상한선(upper margin)도 모두 1.3 미만이었다. 오히려 empagliflozin의 EMPA-REG OUTCOME,²³

canagliflozin의 CANVAS²⁴와 CREDENCE,²⁵ sotagliflozin의 SCORED²⁸ 연구에서는 3-P MACE가 위약군에 비해 유의하게 감소하였다. SGLT2i의 CVOT 결과들을 구체적으로 살펴보면 atherosclerotic CV diseases (ASCVD)의 지표인 3-P MACE는 6개의 CVOT 중 4개에서 유의하게 감소하였다.^{23-25,28} 그러나 3-P MACE의 개별 지표인 nonfatal MI와 nonfatal stroke는 대부분 CVOT에서 유의한 변화가 없었다.^{23,24,26,27,29} SCORED trial에서 MI와 stroke이 유의하게 감소하였지만 SCORED의 primary endpoint는 MACE의 total number로 primary endpoint가 MACE의 first occurrence인 다른 CVOT들과 직접 비교하는 것은 무리이다.²⁸ 그리고 대표적인 SGLT2i CVOT인 EMPA-REG OUTCOME에서 시간 경과에 따른 3-P MACE나 CV death 발생의 누적곡선이 임상시험 초기에 벌어지는 것을 볼 수 있다. 이는 동맥경화(atherosclerosis)를 억제하는 statins의 임상시험보다 훨씬 일찍 관찰된 결과이며 SGLT2i에 의한 심혈관 보호작용이 동맥경화 억제가 아닌 혈역학적 기전(hemodynamic mechanism)에 의한 것임을 시사한다.³⁰ 혈역학적 기전에 의해 발생하는 심부전 지표인 HHF는 6개의 모든 CVOT에서 일관되게 감소하였다.²³⁻²⁸ HHF 발생에 대한 HR의 감소폭은 27-39%로 HR 감소폭이 3-20%에 불과한 3-P MACE보다 산술적으로 컸다. 콩팥 복합 지표(renal composite outcome)는 6개의 CVOT 중 4개에

Table 3. The characteristics of cardiovascular outcome trials conducted with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and the hazard ratios and 95% confidence intervals for cardiovascular and renal outcomes

| Agent | Saxagliptin | Alogliptin | Sitagliptin | Linagliptin | |
|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-------------------------|------------------------|
| Trial | SAVOR-TIMI 53 ¹² | EXAMINE ¹³ | TECOS ¹⁴ | CARMELINA ¹⁵ | CAROLINA ¹⁶ |
| Number of patients | 16,492 | 5,380 | 14,671 | 6,979 | 6,042 |
| F/U (years) | 2.1 | 1.5 | 3.0 | 2.2 | 6.3 |
| Events | 1,222 | 621 | 1,491 | 854 | 718 |
| Prior CVD (%) | 78.6 | 100.0 | 74.0 | 57.0 | 42 |
| eGFR | 72.6 | 71.2 | 74.9 | 54.6 | 76.5 vs. 77.0* |
| 3-P MACE | 1.00 (0.89-1.12) | 0.96 (≤ 1.16) [†] | 0.99 (0.89-1.10) | 1.02 (0.89-1.17) | 0.98 (0.84-1.14) |
| HHF | 1.27 (1.07-1.51) [‡] | 1.19 (0.90-1.58) | 1.00 (0.83-1.20) | 0.90 (0.74-1.08) | 1.21 (0.92-1.59) |
| All-cause mortality | 1.11 (0.96-1.27) | 0.88 (0.71-1.09) | 1.01 (0.90-1.14) | 0.98 (0.84-1.13) | 0.91 (0.78-1.06) |
| Renal outcome [§] | 1.08 (0.88-1.32) | NA | NA | 0.98 (0.82-1.18) | NA |

F/U: follow-up, CVD: cardiovascular diseases, eGFR: estimated glomerular filtration rate, 3-P MACE: 3-point major adverse cardiovascular outcomes, HHF: hospitalization for heart failure, NA: not available.

*Linagliptin vs. glimepiride groups.

[†]The parenthetical value is the upper boundary of the one-sided repeated confidence interval, at an alpha level of 0.01.

[‡]Statistically significant results.

[§]The definition varies according to the trial. For SAVOR-TIMI 53, doubling of creatinine level, initiation of dialysis, renal transplantation, or creatinine >6.0 mg/dL (530 $\mu\text{mol/L}$), for CARMELINA, sustained ESRD, death due to kidney failure, or sustained decrease of $\geq 50\%$ in eGFR from baseline.

서 유의하게 감소하였으나²³⁻²⁶ CVOT마다 콩팥 복합 지표의 정의 (definition)가 달라 해석에 주의를 요한다(Table 4). 유의한 결과를 보이지 못한 VERTIS-CV와 SCORED trials의 콩팥 복합 지표 정의는 다른 CVOT와 달리 doubling of serum creatinine level과 $\geq 50\%$ decrease in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) from baseline이 각각 포함되어 있다.^{27,28} 한편 VERTIS-CV의 콩팥 복합 지표 정의 중 doubling of serum creatinine level을 다른 CVOT와 동일하게 $\geq 40\%$ decrease in eGFR로 변경하면 콩팥 복합 지표 발생의 HR과 95% CI가 각각 0.66, 0.50-0.88로 유의한 결과를 보였다.³¹ 따라서 콩팥 보호 효과는 SGLT2i의 계열 효과(class effect)로 볼 수 있다.

SGLT2i CVOT의 심혈관 및 콩팥질환에 대한 결과들(cardiorenal outcomes)을 정리하면 SGLT2i는 심혈관 안전성을 입증했을 뿐만 아니라 심혈관 및 콩팥질환을 예방하는 놀라운 결과를 보였다. 그러나 3-P MACE는 모든 CVOT에서 유의한 결과를 보이지는 않았기 때문에 ASCVD 예방을 SGLT2i의 계열 효과라고 볼 만한 확실한 증거는 아직 없다고 할 수 있다. 그러나 HHF와 콩팥 복합 지표는 대부분 CVOT에서 유의한 결과를 보였다고 할 수 있으므로

HF와 콩팥질환 예방 효과는 SGLT2i의 계열 효과라고 할 수 있다.

3. GLP-1RA CVOT

GLP-1RA 제제를 이용한 CVOT는 지금까지 9개가 발표되었다. 9개의 GLP-1RA CVOT 모두에서 3-P MACE가 위약군에 비해 증가하지 않았으며 오히려 지속형 GLP-1RA 제제(liraglutide, semaglutide, albiglutide, dulaglutide, efpeglenatide)를 이용한 5개의 CVOT에서는 3-P MACE 발생이 유의하게 감소하였다.³²⁻³⁶ 속효성 GLP-1RA 제제(lixisenatide, exenatide)를 이용한 CVOT에서는 3-P MACE가 유의하게 감소하지 않았다.^{29,37,38} 한편 PIONEER 6 연구는 지속형 GLP-1RA인 semaglutide 경구제를 투여했는데도 3-P MACE가 유의하게 감소하지 않았다. PIONEER 6 연구는 심혈관 안전성만 입증하는 것을 목적으로 디자인된 CVOT로 임상시험 기간이 15.9개월로 GLP-1RA CVOT 중 가장 짧았으며 총 사망의 위험도는 0.51, 95% CI는 0.31-0.84로 유의하게 감소하였다.³⁹ 따라서 PIONEER 6 연구가 더 오래 진행되었다면 3-P MACE 발생이 유의하게 감소했을 것으로 예상된다. 현재 심혈관 우월성을 입증하기 위한 5년 예정

Table 4. The characteristics of cardiovascular outcome trials conducted with sodium-glucose cotransporter inhibitors and the hazard ratios and 95% confidence intervals for cardiovascular and renal outcomes

| Agent | Empagliflozin | Canagliflozin | Dapagliflozin | Ertugliflozin | Sotagliflozin | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Trial | EMPA-REG OUTCOME ²³ | CANVAS ²⁴ | CREDENCE ²⁵ | DECLARE-TIMI 58 ²⁶ | VERTIS-CV ²⁷ | SCORED ²⁸ |
| Number of patients | 7,020 | 10,142 | 4,401 | 17,160 | 8,246 | 19,188 |
| F/U (years) | 3.1 | 2.4 | 2.6 | 4.2 | 3.0 | 1.3 |
| Events | 772 | 1,011 | 486 | 1,559 | 939 | 701 |
| Prior CVD (%) | >99 | 65.6 | 50.4 | 40.6 | 100 | 44.5 |
| eGFR (mL/min/1.73 m ²) | 74.0 | 76.0 | 56.0 | 85.0 | 76 | NA |
| 3-P MACE* | 0.86 (0.74-0.99) [†] | 0.86 (0.75-0.97) [†] | 0.80 (0.67-0.95) [†] | 0.93 (0.84-1.03) | 0.97 (0.85-1.11) | 0.84 (0.72-0.99) [†] |
| Non-fatal MI | 0.87 (0.70-1.09) | 0.90 (0.71-1.15) | NA | 1.01 (0.84-1.21) | 1.00 (0.76-1.32) | 0.68 (0.52-0.89) [†] |
| Non-fatal stroke | 1.24 (0.92-1.67) | 0.85 (0.69-1.05) | NA | 0.89 (0.77-1.01) | 1.00 (0.86-1.27) | 0.66 (0.48-0.91) [†] |
| CV death | 0.62 (0.49-0.77) [†] | 0.87 (0.72-1.06) | 0.78 (0.61-1.00) | 0.98 (0.82-1.17) | 0.92 (0.77-1.11) | 0.90 (0.73-1.12) |
| HHF | 0.65 (0.50-0.85) [†] | 0.67 (0.52-0.87) [†] | 0.61 (0.47-0.80) [†] | 0.73 (0.61-0.88) [†] | 0.70 (0.54-0.90) [†] | 0.67 (0.55-0.82) [†] |
| Renal composite outcome [‡] | 0.54 (0.40-0.75) [†] | 0.60 (0.47-0.77) [†] | 0.70 (0.59-0.82) [†] | 0.53 (0.43-0.66) [†] | 0.81 (0.64-1.03) | 0.71 (0.46-1.08) |

F/U: follow-up, CVD: cardiovascular diseases, eGFR: estimated glomerular filtration rate, NA: not available, 3-P MACE: 3-point major adverse cardiovascular outcomes, MI: myocardial infarction, CV: cardiovascular, HHF: hospitalization for heart failure, ESRD: end-stage renal failure.

*3-P MACE means a composite of death from CV causes, nonfatal MI, or nonfatal stroke.

[†]Statistically significant results.

[‡]The definition varies according to the trial. EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, and DECLARE-TIMI 58, $\geq 40\%$ decrease in eGFR to < 60 mL/min/1.73 m², ESRD, or death from renal cause; CREDENCE, doubling of serum creatinine level, end-stage kidney disease, renal death or CV death; VERTIS-CV, doubling of serum creatinine level, end-stage kidney disease, renal death; SCORED, $\geq 50\%$ decrease in the eGFR from baseline for ≥ 30 days, long-term dialysis, renal transplantation, or sustained eGFR of < 15 mL/min/1.73 m² for ≥ 30 days.

Table 5. The characteristics of cardiovascular outcome trials conducted with glucagon-like peptide 1 receptor agonists and the hazard ratios and 95% confidence intervals for cardiovascular and renal outcomes

| Agent | Lixisenatide | Liraglutide | Semaglutide | Exenatide QW | Albiglutide | Dulaglutide | Oral semaglutide | Efgrenatide | ITCA 650 (exenatide) |
|---------------------------------------|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Trial | ELIXA ²⁹ | LEADER ³³ | SUSTAIN 6 ³² | EXSCEL ³⁷ | HARMONY ³⁴ | REWIND ³⁵ | PIONEER 6 ³⁹ | AMPLITUDE-O ³⁶ | FREEDOM-CVO ³⁸ |
| Number of patients | 6,068 | 9,340 | 3,297 | 14,752 | 9,463 | 9,622 | 3,183 | 4,076 | 4,156 |
| F/U (years) | 2.1 | 3.8 | 2.1 | 3.2 | 1.6 | 5.4 | 1.3 | 1.8 | 1.3 |
| Events | 805 | 1,302 | 254 | 1,744 | 766 | 1,257 | 137 | NA | NA |
| Prior CVD (%) | 100 | 81 | 83 | 73 | 100 | 31.5 | 84.7 | 89.6 | 76.0 |
| eGFR (mL/min/1.73 m ²) | 76 | ≤75 | ≤75 | 76 | 79 | 76.9 | 74.0 | 72.4 | NA |
| 3-P MACE* | 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) | 0.73 (0.58-0.92) [†] | 1.24 (0.90-1.70) |
| 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) | 0.78 (0.55-1.10) | 1.33 (0.82-2.17) |
| 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) | 0.74 (0.47-1.17) | 1.00 (0.56-1.79) |
| CV death | 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) | 0.72 (0.50-1.03) | 1.22 (0.70-2.12) |
| HHF | 0.96 (0.75-1.23) | 0.87 (0.73-1.05) | 1.11 (0.77-1.61) | 0.94 (0.78-1.13) | 0.93 (0.82-1.04) | 0.93 (0.77-1.12) | 0.86 (0.48-1.55) | 0.61 (0.38-0.98) [†] | 0.95 (0.48-1.88) |
| Renal composite outcome [‡] | NA | 0.78 (0.67-0.92) [†] | 0.64 (0.46-0.88) [†] | 0.88 (0.76-1.01) | NA | 0.85 (0.77-0.93) [†] | NA | 0.68 (0.57-0.79) [†] | NA |
| New-onset macroalbuminuria | 0.84 (0.68-1.02) | 0.74 (0.60-0.91) [†] | 0.54 (0.37-0.77) [†] | 0.87 (0.70-1.07) | NA | 0.77 (0.68-0.87) [†] | NA | 0.71 (0.61-0.83) [†] | NA |
| Worsening renal function [§] | NA | 0.89 (0.67-1.19) | 1.28 (0.64-2.58) | NA | NA | 0.89 (0.78-1.01) | NA | 0.71 (0.27-1.87) | NA |
| Renal replacement | NA | 0.87 (0.61-1.24) | 0.91 (0.40-2.07) | NA | NA | 0.75 (0.39-1.44) | NA | NA | NA |

F/U: follow-up, NA: not available, CVD: cardiovascular diseases, eGFR: estimated glomerular filtration rate, 3-P MACE: 3-point major adverse cardiovascular outcomes, MI: myocardial infarction, CV: cardiovascular, HHF: hospitalization for heart failure, UACR: urine albumin-creatinine ratio, ESRD: end-stage renal disease.

*3-P MACE means a composite of death from CV causes, nonfatal MI, or nonfatal stroke.

[†]Statistically significant results.

[‡]The definition varies according to the trial. LEADER, the new onset of macroalbuminuria or a doubling of the serum creatinine level and an eGFR of ≤ 45 mL/min/1.73 m², the need for continuous renal-replacement therapy, or death from renal disease; SUSTAIN 6, new or worsening nephropathy includes persistent macroalbuminuria, persistent doubling of the serum creatinine level and a creatinine clearance of less than 45 mL/min/1.73 m² of body-surface area, or the need for continuous renal-replacement therapy; REWIND, new macroalbuminuria, a sustained decline in estimated glomerular filtration rate of 30% or more from baseline, or chronic renal replacement therapy; AMPLITUDE-O, new macroalbuminuria, $\geq 30\%$ increase in UACR, $\geq 40\%$ decrease in eGFR, or ESRD.

[§] $\geq 40/30\%$ decrease in eGFR or doubling of the serum creatinine level.

의 SOUL 연구(NCT03914326)가 진행되고 있다. 3-P MACE의 개별 지표인 심근경색, 뇌경색과 CV death도 지속형 GLP-1RA를 투여한 일부 CVOT에서 유의하게 감소되었다. HHF는 대부분 GLP-1RA CVOT에서 유의한 결과를 보이지 못했다(Table 5). AMPLITUDE-O 연구에서는 HHF 발생이 유의하게 감소되었으나 이 하나의 결과에 큰 의미를 부여할 수는 없을 것으로 보인다. 한편 semaglutide가 심부전을 호전시킨다는 연구 결과가 최근 발표되었지만 이 연구의 일차 지표는 HHF 같은 hard outcome이 아니라 주관적 지표인 심부전 증상 점수였다.⁴⁰ 따라서 아직까지 GLP-1RA가 심부전 발생을 억제한다는 명확한 증거는 없다고 할 수 있다. 콩팥 지표들(renal outcomes)은 모든 GLP-1RA CVOT에서 측정되지는 않았지만 이를 이차 지표(secondary endpoint) 또는 탐색적 지표(exploratory endpoint)로 분석한 CVOT 중 지속형 GLP-1RA 제제를 사용한 LEADER, SUSTAIN 6, HARMONY, REWIND와 AMPLITUDE-O 연구에서는 모두 콩팥 지표가 유의하게 감소하였으나 속효성 GLP-1RA 제제를 사용한 ELIXA²⁹와 EXSCCEL³⁷ 연구에서는 유의한 결과를 보이지 못하였다. 지속형 GLP-1RA 제제들에 의한 콩팥 복합 지표(renal composite outcome)의 위험도 감소폭은 15-36%로 SGLT2i에 의한 감소폭(19-46%)보다 작은 편이다(Tables 4, 5). 한편 GLP-1RA에 의한 콩팥 복합 지표 위험도 감소는 주로 macroalbuminuria 예방에 의한 것으로 eGFR과 투석 등 콩팥기능의 지표가 유의하게 개선된 것은 아니었다(Table 5). 따라서 macroalbuminuria가 아닌 hard renal endpoints를 일차 지표로 하는 semaglutide의 임상시험인 FLOW 연구(NCT03819153)가 진행 중이며 이 연구 결과가 나오면 GLP-1RA의 콩팥 보호 효과를 구체적으로 알 수 있을 것으로 생각된다.⁴¹

4. 혈당 조절과의 관계

서론에서 기술한 바와 같이 지금까지 혈당 개선을 통해 대혈관 합병증을 예방한 연구는 일찍이 없었다. DCCT/EDIC 연구⁴²와 UKPDS post-trial monitoring^{43,44}에서 혈당 개선 후 장기간 추적했을 때 대혈관합병증이 감소한다는 결과들이 보고된 바 있으나 이들 연구는 중재가 종료된 후 약 10-24년에 걸쳐 수행된 관찰 연구로 무작위 대조시험인 본 연구들^{3,4}보다 편견이 많을 수 있어 근거 수준이 떨어진다고 할 수 있다. 따라서 아직까지 혈당 조절이 심혈관질환을 예방한다는 저명한 증거는 없다고 할 수 있다. 그렇다면 CVOT에서 관찰된 심혈관 및 콩팥질환 예방 효과는 혈당 조절과 관계가 있는가? CVOT에서 관찰된 예방 효과들은 혈당 조절과는 관계가 없는 것으로 보인다. 모든 CVOT에서 위약군과 실험군

모두 자유롭게 혈당 강하 약제들이 추가되었기 때문이다.⁴⁵ CVOT에서 양 군 간 당화혈색소 차이는 DPP4i, SGLT2i, GLP-1RA CVOT가 각각 0.36% to -0.3%, -0.25% to -0.58%, -0.53% to -1.0%로 DPP4i, SGLT2i, GLP-1RA의 일반적인 당화혈색소 강하 효과가 각각 -0.6% to -0.8%, -0.5% to -0.8%, -0.8% to -1.6%임을 감안하면⁴⁶⁻⁴⁸ CVOT에서의 양 군 간 혈당 조절의 차이는 작으며 심혈관 및 콩팥질환 발생에 영향을 줄 정도는 아니라고 할 수 있다. 따라서 CVOT에서 관찰된 SGLT2i와 GLP-1RA의 심혈관 및 콩팥질환 예방 효과는 그 약제가 가지고 있는 혈당 강하 효과와는 무관하며 전통적인 혈당 조절 연구에서 얻을 수 없었던 대혈관 합병증 예방이 SGLT2i와 GLP-1RA의 비혈당 강하 효과를 통해 가능해졌다고 할 수 있다. 그러나 향후 해당 기전에 대한 연구가 필요하다.

결론

당뇨병 신약의 심혈관 안전성을 입증하기 위하여 수행된 CVOT는 심혈관 위험도가 높은 당뇨병 환자들을 대상으로 하였는데 새로운 당뇨병 치료제인 DPP4i, SGLT2i, GLP-1RA의 심혈관 안전성뿐만 아니라 SGLT2i와 GLP-1RA의 심혈관 보호 효과도 증명하였다. 이외 추가적으로 밝혀진 사실은 DPP4i 중 saxagliptin의 심부전 유발 효과와 SGLT2i의 심부전 예방 및 콩팥 보호 효과 그리고 GLP-1RA의 콩팥 보호 효과이다. 구체적으로 살펴보면 SGLT2i는 일부 CVOT에서 ASCVD의 통합 지표(composite endpoint)인 3-P MACE를 유의하게 줄였으나 3-P MACE의 개별 지표들은 거의 줄이지 못했으며 또한 투약 후 아주 이른 시기에 심혈관질환 발생이 억제되는 점들을 고려하면 SGLT2i가 ASCVD를 예방한다고 볼 만한 객관적 증거는 없다고 할 수 있다. 또한 SGLT2i는 HHF와 콩팥 복합 지표를 현저하게 줄였으며 특히 HHF 감소가 일관되게 나타났다. GLP-1RA 중 지속형 제제는 3-P MACE를 유의하게 줄였지만 속효성 제제는 줄이지 못하였다. 한편 GLP-1RA는 HHF 발생을 거의 줄이지 못하였다. 지속형 GLP-1RA는 콩팥 복합 지표를 유의하게 줄였으나 감소폭은 산술적으로 SGLT2i보다 작았다. SGLT2i와 GLP-1RA에 의한 심혈관 및 콩팥 보호는 혈당 개선이 아닌 다른 기전을 통해 나타나는 것으로 보인다.

결론적으로 지금까지 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 통해 대혈관합병증을 예방할 수 있다는 객관적인 증거가 없었다. 그러나 최근 당뇨병 약제의 심혈관 안전성을 입증하기 위하여 수행된 CVOT 연구들을 통해 SGLT2i와 GLP-1RA이 혈당 조절과는 무관한 기전을 통해 심혈관질환을 예방한다는 사실이 밝혀졌다. 구체적으

로 SGLT2i는 주로 심부전과 콩팥질환을 예방하고 지속형 GLP-1RA는 ASCVD와 콩팥질환을 예방하는 것으로 보인다. 앞으로 SGLT2i와 GLP-1RA의 심혈관 및 콩팥 보호 기전이 밝혀지면 두 약제의 적응증이 보다 구체화될 것으로 생각된다. 이러한 CVOT 결과들을 근거로 당뇨병 환자에서 심혈관 및 콩팥질환을 예방하기 위해서 혈당 조절과 상관없이 SGLT2i와 지속형 GLP-1RA를 적극적으로 사용하여야 한다. 특히 심부전이 동반된 당뇨병 환자에서는 SGLT2i, 콩팥질환에서는 SGLT2i 또는 지속형 GLP-1RA, ASCVD에서는 지속형 GLP-1RA를 가장 우선적으로 사용해야 하며 향후 연구를 통해 두 약제의 심혈관 및 콩팥 보호 기전이 구체적으로 밝혀져야 한다.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by the 2024 education, research and student guidance grant funded by Jeju National University.

REFERENCES

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;183:109119.
- Visaria J, Iyer NN, Raval AD, Kong SX, Hobbs T, Bouchard J, et al. Healthcare costs of diabetes and microvascular and macrovascular disease in individuals with incident type 2 diabetes mellitus: a ten-year longitudinal study. *Clinicoecon Outcomes Res* 2020;12:423-34.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-35.
- US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry on diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new anti-diabetic therapies to treat type 2 diabetes [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; c2008 [cited 2016 Oct 31]. Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2008/12/19/E8-30086/guidance-for-industry-on-diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-in-new-antidiabetic>.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69-79.
- Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1155-66.
- Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglund N, Harris S, et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010;122:16-27.
- Davies MJ, Drexel H, Jornayvaz FR, Pataky Z, Seferović PM, Wanner C. Cardiovascular outcomes trials: a paradigm shift in the current management of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21:144.
- Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez

- AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multi-centre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067-76.
20. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, von Ey-natten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 2013;36:3460-8.
21. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970;19(Suppl):789-830.
22. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: a Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:329-35.
23. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
24. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
25. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Char-tyan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
26. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
27. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Ma-siukiewicz U, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425-35.
28. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;384:129-39.
29. Pfeffer 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.
30. Fitchett D, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, van de Borne P, Matthews M, et al. Cardiovascular mortality reduction with empagliflozin in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:364-7.
31. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, Dagogo-Jack S, McGuire DK, Pratley R, et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia* 2021;64:1256-67.
32. 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.
33. 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.
34. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular out-comes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (harmony outcomes): a double-blind, randomised placebo-con-trolled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29.
35. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 di-abetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.
36. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Prat-ley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:896-907.
37. 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.
38. Ruff CT, Baron M, Im K, O'Donoghue ML, Fiedorek FT, Sabatine MS. Subcutaneous infusion of exenatide and cardiovascular out-comes in type 2 diabetes: a non-inferiority randomized controlled trial. *Nat Med* 2022;28:89-95.
39. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular out-comes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-51.
40. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in patients with heart failure with pre-served ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* 2023;389:1069-84.
41. Rossing P, Baeres FMM, Bakris G, Bosch-Traberg H, Gislum M, Gough SCL, et al. The rationale, design and baseline data of FLOW, a kidney outcomes trial with once-weekly semaglutide in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:2041-51.
42. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Or-chorde TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular dis-ease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
43. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
44. Adler AI, Coleman RL, Leal J, Whiteley WN, Clarke P, Holman RR. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of inten-sive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). *Lancet* 2024;404:145-55.
45. Romero A, Llauradó G, González-Clemente JM. Interpretation of clinical trials on the cardiovascular effects of hypoglycemic drugs in people with type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*

- 2021;68:741-50.
46. Mikhail N. Place of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2014;5:854-9.
47. Hinnen D. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Diabetes Spectr* 2017;30:202-10.
48. Gomez-Peralta F, Abreu C, Gomez-Rodriguez S, Barranco RJ, Umpierrez GE. Safety and efficacy of DPP4 inhibitor and basal insulin in type 2 diabetes: an updated review and challenging clinical scenarios. *Diabetes Ther* 2018;9:1775-89.