



2 型糖尿病患者における GLP-1 受容体作動薬リラグルチドの インスリン療法への追加または切り替えに対する 長期有効性および安全性の検討

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健／斎藤三代子／遅野井雄介／仲田真依子／大淵健介／加藤 誠

Long-term Efficacy and Safety of the GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide Add-on or Switch to Insulin Therapy in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Takeshi OSONOI / Miyoko SAITO / Yusuke OSONOI / Maiko NAKATA / Kensuke OFUCHI / Makoto KATO

Naka Kinen Clinic

抄録

背景：インスリン療法中の2型糖尿病患者に対して、長時間作用型 GLP-1 受容体作動薬の追加または切り替えによる治療アプローチが期待されているが、その長期プロファイルはほとんど検討されていない。そこで、本研究では日本人2型糖尿病患者における日常診療下でのリラグルチドの長期有効性および安全性への影響を後方視的に検討した。

方法：当院でリラグルチド投与開始前にインスリン療法中の2型糖尿病患者 308 例（リラグルチド併用群：140 例，リラグルチド切替群：168 例）について、リラグルチド投与前後1年間の各測定項目の平均値を比較検討するとともに HbA1c の5年間の推移を観察した。

結果：リラグルチド投与前後1年間の HbA1c の変化は、リラグルチド併用群（変化量： $-0.2 \pm 1.1\%$ ）では有意な変化はなかったが、リラグルチド切替群（変化量： $-0.4 \pm 1.2\%$ ）では有意に低下した。体重はリラグルチド投与により、いずれの群も有意に低下した。リラグルチド投与直前の HbA1c により層別解析したところ、リラグルチド併用群ではベースライン値8%以上の HbA1c の有意な低下が、一方、8%未満では緩やかな上昇がみられ、8%に収束するような HbA1c 推移を示した。また、リラグルチド切替群では併用と同様の方向性を示し、7%に収束するような HbA1c 推移を示した。さらに、低血糖の発生頻度を検討したところ、1年間での低血糖発生率および1カ月間の低血糖平均発生回数は、いずれの群もリラグルチド投与後に有意な低下を示した。また、リラグルチド併用群において、リラグルチド投与後に1日総インスリン量の有意な減少が認められた。

結論：リラグルチドのインスリン療法への追加または切り替えは、血糖コントロールを適切に改善し、体重を減少させ、低血糖の発生を抑制させた。このことは、インスリン療法中の2型糖尿病患者の治療ストラテジーとして、リラグルチドの有用性が示唆される。

Key words：GLP-1 受容体作動薬，リラグルチド，HbA1c，低血糖，インスリン，2型糖尿病

緒 言

インスリン療法を行っている糖尿病患者では体重増加が頻繁に観察される。体重増加は必要インスリン量が増加し、そのことがさらに体重増加に陥り血糖コントロールの改善しない悪循環に陥ることも多い。また、インスリンの過剰な状態は低血糖を誘導し、低血糖はグルカゴンの分泌が増え、反跳性の高血糖（ソモジー効果）を来すなどの血糖コントロールの乱れとともに、長期的には心血管疾患などの合併症を発症するリスク因子としても知られている¹⁾。このように、インスリン療法は糖尿病患者のインスリン不足を補充する治療であり、生理的な治療法であるが、2型糖尿病患者では低血糖や体重増加を懸念する結果としてインスリン療法を強化することに消極的であるため、目標血糖値を達成できないなど課題が多い。

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬は膵臓の GLP-1 受容体に結合して cAMP を上昇させ、 β 細胞からはインスリン分泌を増加し、 α 細胞からはグルカゴン分泌を抑制することで、強力な血糖降下作用を示し、一方、単独では低血糖をほとんど起こさないことが知られている²⁾。また、GLP-1 受容体作動薬は胃内容排出を遅延させたり、食欲を減少させたりする作用も有するため、体重減少を引き起こすことが特長の1つである³⁾。GLP-1 受容体作動薬は2010年6月に国内ではリラグルチドがはじめて上市され、現在5成分、6製剤が処方可能となっている。

2型糖尿病患者において、経口糖尿病薬では効果が不十分な場合、経口薬を継続したまま基礎インスリンを補充する併用療法である BOT 療法 (Basal supported Oral Therapy) が行われ、それでも不十分な場合、食事前に追加分泌を補うインスリン製剤を加える「強化インスリン療法」へとステップアップすることがある。しかしながら、これら療法では低血糖の発現や体重増加などの懸念があり、近年では注射薬の併用療法として、食後高血糖の改善効果に優れる短時間作用型 GLP-1 受容体作動薬 (エキセナチドおよびリキシセナチド) と空腹時血糖の管理に有用な基礎インスリンの併用療法 (Basal-supported Prandial GLP-1RA Therapy : BPT) が米国糖尿病学会 (ADA) / 欧州糖尿病学会 (EASD)

のガイドラインにおいて、標準治療の選択肢の1つとして推奨されている⁴⁾。さらに最近では、長時間作用型 GLP-1 受容体作動薬リラグルチドと基礎インスリン製剤の配合皮下注射製剤の開発が進められ、低血糖の発生頻度を高めることなく HbA1c を改善し、体重増加のリスクを抑制すると報告され⁵⁾、海外ではすでに使用されている。

インスリン療法中の日本人2型糖尿病患者に対して、リラグルチドの追加または切り替えによる長期プロファイルの解析はほとんど検討されていない。また、リラグルチドを追加または切り替えを選択する際の患者背景の違いについても知られていない。そこで、本研究では日常診療下でこれらの治療アプローチを行った患者を後方視的に検討し、リラグルチドの長期有効性および安全性への影響ならびに患者背景について解析した。

対象と方法

1. 対象および調査期間

2006年6月～2019年5月までに当クリニックを受診し、2型糖尿病と診断され、リラグルチドを1年以上処方した患者の中で、リラグルチド開始前にインスリン療法を3カ月以上していた患者を後ろ向きに解析した。対象患者は、インスリン療法にリラグルチドを追加処方した患者 (リラグルチド併用群 : 140例)、およびインスリン療法からリラグルチドに切り替えた患者 (リラグルチド切替群 : 168例) の308例であった。

2. 調査項目

性別、年齢、HbA1c、体重、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、eGFR、尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR)、糖尿病治療薬剤、リラグルチド投与用量および投与期間、インスリン投与用量および種類 (Bolus ; 超速効型および速効型、Basal ; 中間型および持続型、Premix ; 混合型の3つに分類)、低血糖 [血糖自己測定 (SMBG) による血糖値 70 mg/dL 以下と規定]。

3. 評価項目

(1) 有効性評価

リラグルチド投与前後1年間の平均値の変化量 (HbA1c、体重、血圧・心拍数、eGFR、UACR)、層別解析 (HbA1c 別の HbA1c の最長5年間の推移)。なお、UACR は対数変換を行った後に統計処

表1 患者背景

項目	全インスリン 投与患者	リラグルチド 併用	リラグルチド 切替	P値
例数 (男/女)	308 (207 / 101)	140 (94 / 46)	168 (113 / 55)	—
年齢, 歳	63.9 ± 13.2	64.2 ± 11.4	63.6 ± 14.5	0.66
HbA1c, %	7.5 ± 1.5	8.4 ± 1.4	6.8 ± 1.2	< 0.01
体重, kg	63.9 ± 11.1	65.1 ± 10.6	62.9 ± 11.4	0.08
収縮期血圧, mmHg	134.9 ± 16.9	136.1 ± 16.0	133.9 ± 17.7	0.26
拡張期血圧, mmHg	75.4 ± 12.5	77.0 ± 12.8	74.2 ± 12.2	0.05
心拍数, beats/min	81.0 ± 13.3	81.7 ± 14.1	80.5 ± 12.6	0.42
eGFR, mL/min/1.73 m ²	60.3 ± 26.4	61.3 ± 22.7	59.5 ± 29.1	0.55
アルブミン尿, mg/gCr	30.8 (5.2-180.8)	39.4 (6.1-255.5)	24.6 (4.7-128.1)	0.03

数値は平均値 ± SD または平均値 (95%信頼区間)

理をした。

(2) 安全性評価

リラグルチド投与前後の低血糖の発生率, 低血糖発生症例の発生回数。なお, リラグルチド投与前後1年間で1回以上低血糖を示した患者を低血糖発生症例として発生率 (全症例中の発症例の割合) を, また低血糖発生症例の1カ月の発生回数を1~2回:1.5, 3~5回:4, 6回以上:6として1年間の平均値 (1カ月あたりの平均発生回数) をそれぞれ算出して評価した。

4. 統計解析

数値は平均値 ± 標準偏差 (SD) または平均値 (95%信頼区間) で示し, 有効性および安全性評価は投与前値に対する paired Student's t-test を用い, 有意水準 0.05 未満を統計学的有意とした。

結 果

1. 患者背景

評価を実施した患者のリラグルチド投与直前の患者背景の内訳を表1に示した。インスリン療法にリラグルチドを追加投与した患者 (リラグルチド併用群: 140例) およびインスリン療法からリラグルチドへと切り替え投与した患者 (リラグルチド切替群: 168例) において, 平均年齢はどちらも64歳であったが, リラグルチド併用群の方がリラグルチド切替群に比較し, HbA1cが有意に高く ($P < 0.01$), 体重も高い傾向 ($P = 0.08$) にあった (表1)。

また, リラグルチド併用群において, 患者1人当たりの平均処方数は 2.9 ± 0.9 剤であり, リラグル

チド投与1年後では 3.4 ± 0.7 剤に増加したが, 経口糖尿病治療薬の α -グルコシダーゼ阻害薬, ビグアナイドおよび DPP-4 阻害薬の処方率が減少し, SU薬のみ若干増加したため, リラグルチド1剤追加よりも少ない約0.5剤の増加であった (図1Aおよび1B)。一方, リラグルチド切替群において, 患者1人当たりの平均処方数は 2.8 ± 0.9 剤であり, リラグルチド投与1年後では 1.7 ± 0.8 剤と約1剤減少し, 経口糖尿病治療薬の処方動向はリラグルチド併用群と同様であったが, リラグルチド切替群では α -グルコシダーゼ阻害薬の処方率の減少が特徴的であった (図1Cおよび1D)。

2. 有効性評価

(1) リラグルチド投与前後1年間の各パラメータの変化

リラグルチド投与した患者の投与前後1年間の測定パラメータを表2に示した。

リラグルチド併用群において, HbA1c (変化量: $-0.2 \pm 1.1\%$, $P = 0.11$) には有意な変化を示さなかったが, 体重, 収縮期血圧および eGFR の有意な減少 (いずれも $P < 0.01$), UACR の減少傾向 ($P = 0.06$) がみられた。一方, 心拍数の有意な増加がみられた。

リラグルチド切替群においては, HbA1c (変化量: $-0.4 \pm 1.2\%$, $P < 0.01$) に有意な低下を示し, 体重および eGFR の有意な減少 (いずれも $P < 0.01$), 収縮期血圧の減少傾向 ($P = 0.07$) がみられた。一方, 心拍数および拡張期血圧の有意な増加 (それぞれ $P < 0.01$ および $P < 0.05$) がみられた。

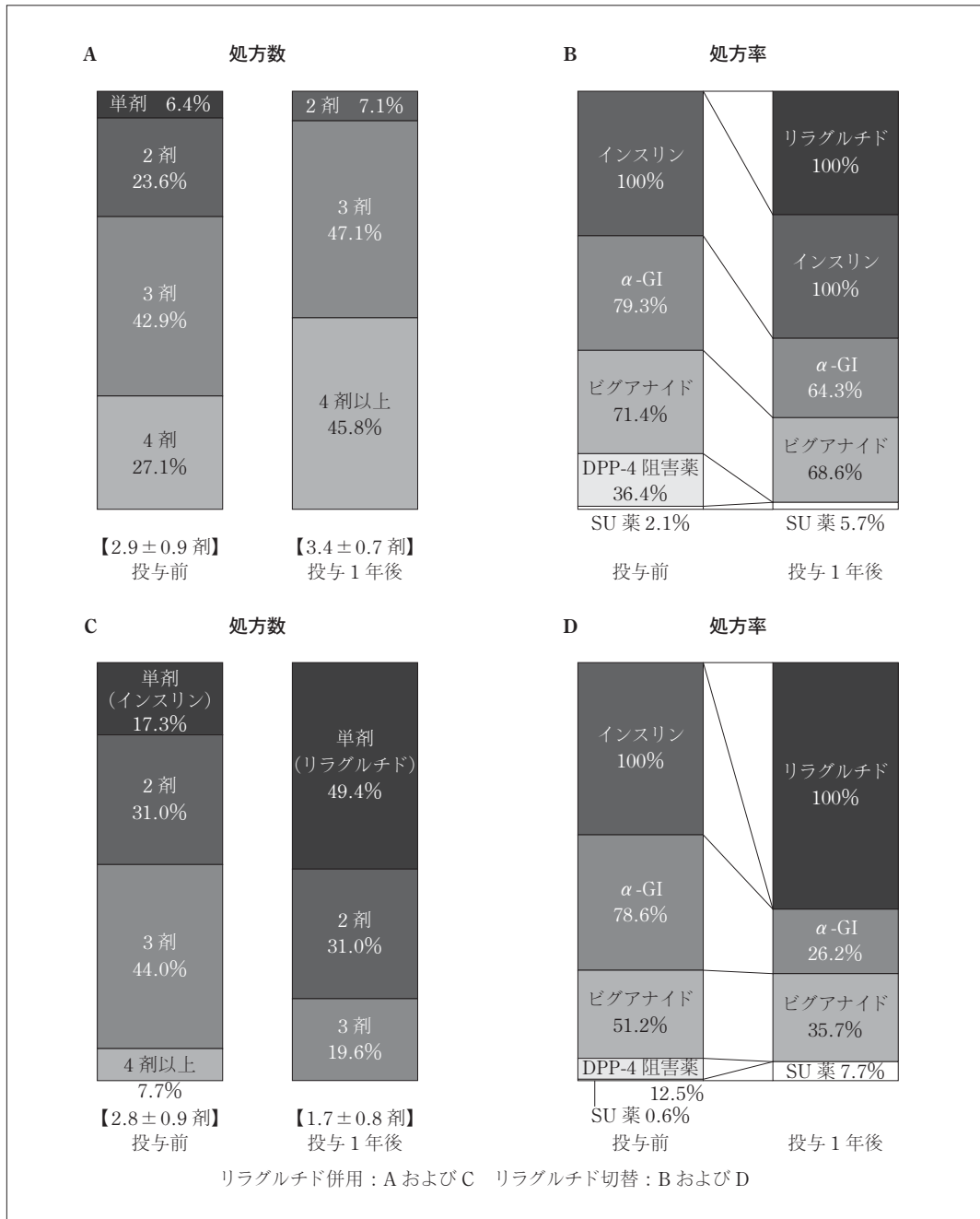


図1 リラグルチド投与前および投与1年後における糖尿病治療薬の処方数 (A および C) および処方率 (B および D)

(2) リラグルチド投与前および投与後5年間のHbA1c推移, およびベースラインHbA1c別の推移
 リラグルチド投与した患者の投与前2年間および投与後5年間のHbA1c推移を図2Aおよび2Bに, ベースラインHbA1c別の推移を図2Cおよび2Dに示した。

リラグルチド併用群において, リラグルチド平均投与期間は2.8 ± 1.2年, リラグルチド平均投与用量は処方開始時に0.6 ± 0.2 mgであり, 漸増して

投与9カ月以降では0.9 ± 0.1 mgとなった。全症例でみると, リラグルチド追加投与3カ月後にHbA1cが低下し, そのまま安定した推移を示した(図2A)。一方, ベースラインHbA1c別の推移をみると, ベースライン値8%以上ではHbA1cの有意な低下が, 7~8%未満および7%未満では緩やかな上昇がみられ, いずれも8%に収束するようなHbA1c推移を示した(図2C)。

リラグルチド切替群においては, リラグルチド平

表2 リラグルチド投与前後1年間での各パラメータの変化

項目	リラグルチド併用 (140例)			リラグルチド切替 (168例)		
	投与前	投与後	P値	投与前	投与後	P値
HbA1c, %	8.3 ± 1.2	8.1 ± 1.2	0.11	7.1 ± 1.2	6.7 ± 1.0	< 0.01
体重, kg	65.0 ± 10.7	63.0 ± 11.0	< 0.01	63.2 ± 11.5	61.3 ± 11.6	< 0.01
収縮期血圧, mmHg	135.8 ± 13.8	133.4 ± 13.6	< 0.01	135.1 ± 13.2	133.6 ± 13.8	0.07
拡張期血圧, mmHg	77.5 ± 10.8	78.0 ± 10.2	0.32	74.1 ± 10.9	75.2 ± 10.2	0.048
心拍数, beats/min	81.3 ± 12.1	86.6 ± 13.0	< 0.01	80.3 ± 11.6	84.5 ± 10.9	< 0.01
eGFR, mL/min/1.73 m ²	62.8 ± 22.2	61.3 ± 23.1	< 0.01	61.2 ± 29.1	59.1 ± 29.1	< 0.01
UACR, mg/gCre	35.0 (6.1-201.1)	31.7 (5.5-183.7)	0.06	22.2 (4.9-99.8)	20.2 (5.1-81.5)	0.12

数値は平均値 ± SD または平均値 (95%信頼区間)
 投与前後の2群の比較は paired Student's t-test を行った。

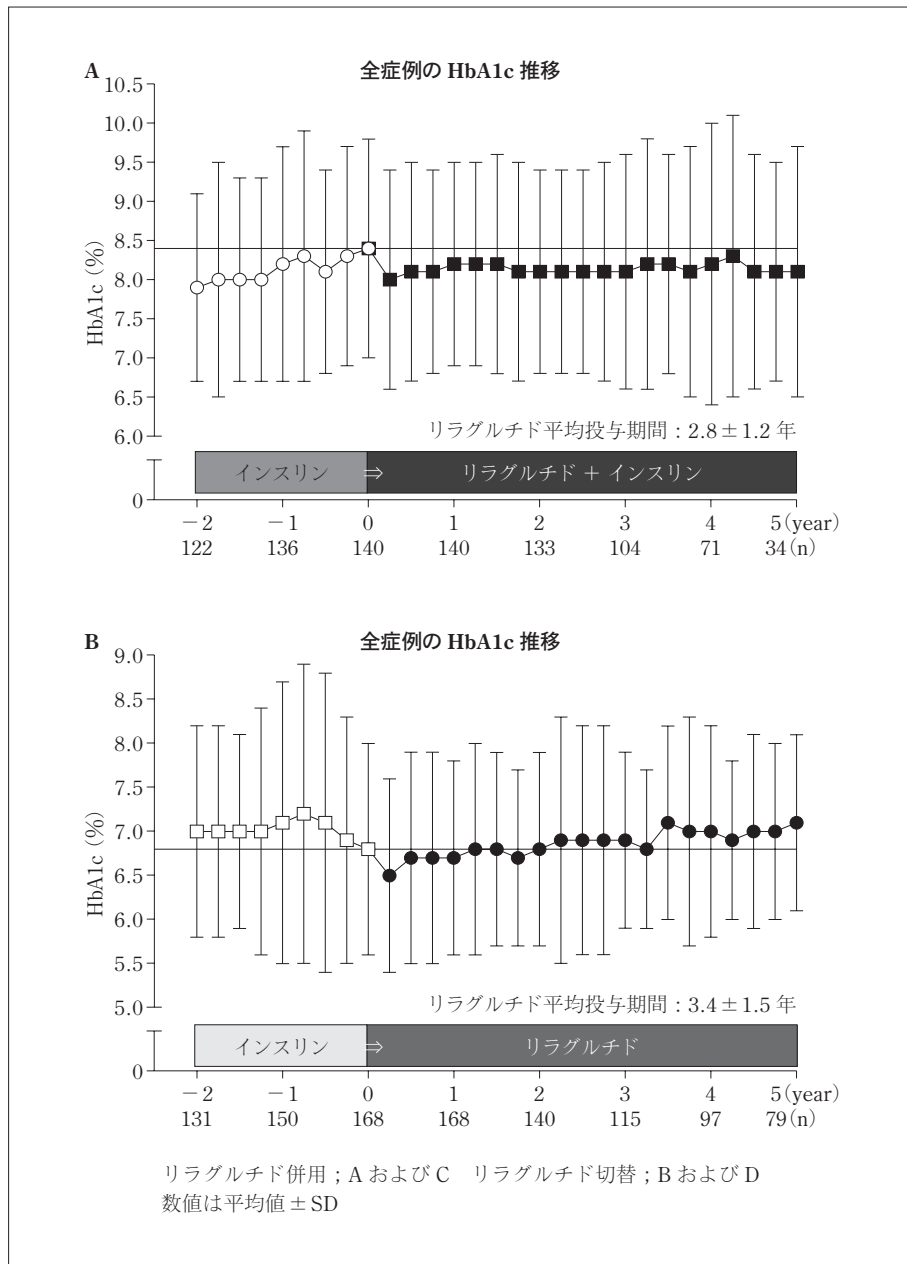


図2-1 リラグルチド投与前および投与後5年間におけるHbA1c推移 (AおよびB) およびベースラインHbA1c別の推移 (CおよびD)

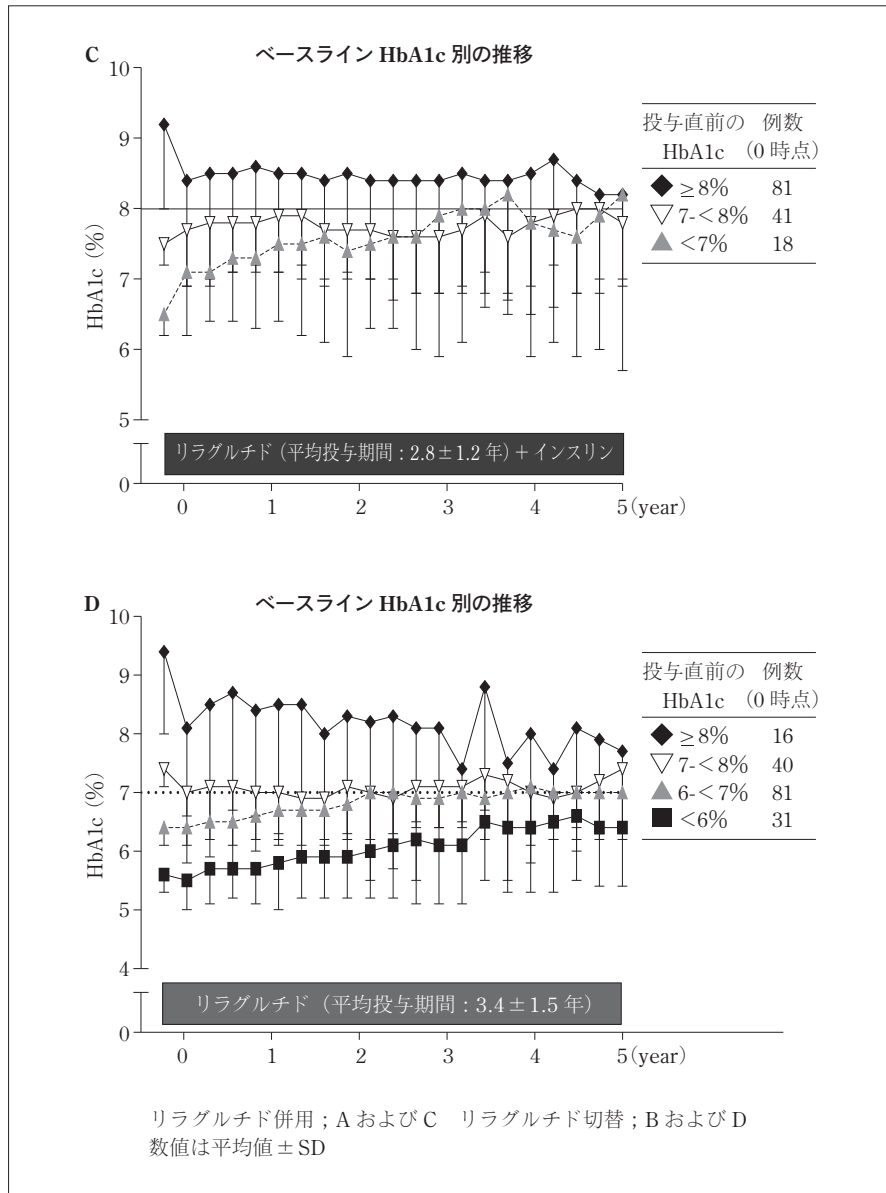


図 2-2 リラグルチド投与前および投与後5年間における HbA1c 推移 (A および B) およびベースライン HbA1c 別の推移 (C および D)

均投与期間は 3.4 ± 1.5 年, リラグルチド平均投与用量は処方開始時に 0.5 ± 0.2 mg であり, 漸増して投与 21 カ月以降では 0.9 ± 0.1 mg となった。全症例でみると, リラグルチド切替投与 3 カ月後に HbA1c が低下し, 緩やかに上昇する推移を示した (図 2B)。一方, ベースライン HbA1c 別の推移をみると, ベースライン値 8% 以上では HbA1c の有意な低下が, 7 ~ 8% 未満では 7% 付近にまで低下傾向が, 6 ~ 7% 未満および 6% 未満では緩やかな上昇がみられ, いずれも 8% に収束するような HbA1c 推移を示した (図 2D)。

3. 安全性評価

(1) リラグルチド投与前後 1 年間での低血糖発生の変化

リラグルチド投与前後 1 年間での低血糖発生した症例の割合を低血糖発生率として図 3A および 3B に, 低血糖発生した症例の 1 カ月あたりの低血糖平均発生回数を図 3C および 3D に, いずれも全症例およびベースライン HbA1c 別に示した。

リラグルチド併用群において, 低血糖発生率は全症例で 28.6% から 8.6% へ有意な減少 (P < 0.01) が認められ, ベースライン HbA1c 別でも同様の傾向がみられた (図 3A)。また, 1 カ月あたりの低血

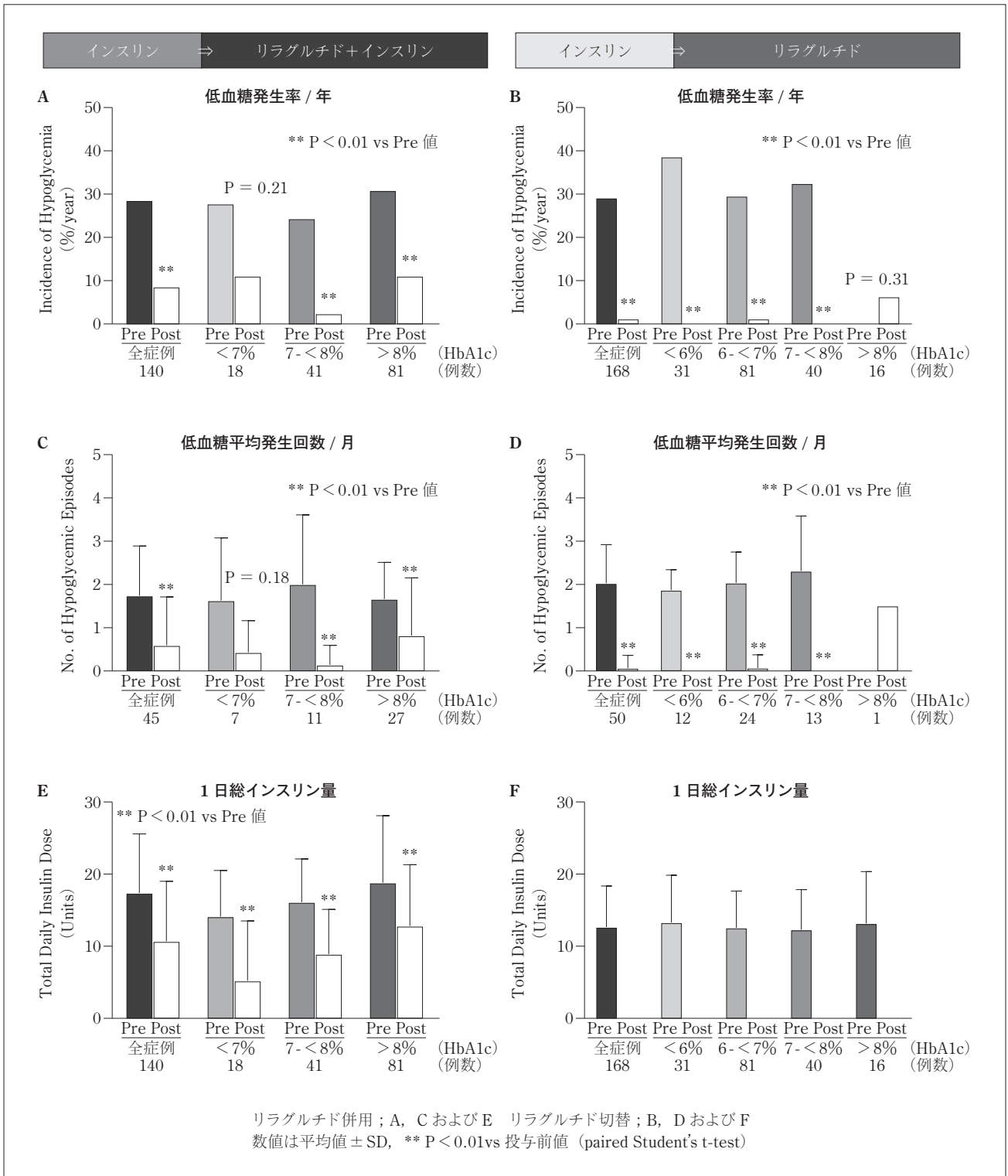


図3 リラグルチド投与前後1年間における低血糖発生率 (A および B), 低血糖発生回数 (C および D) および 1日総インスリン量 (E および F) の変化

糖平均発生回数は全症例で 1.74 ± 1.15 回から 0.59 ± 1.12 回へ有意な減少 ($P < 0.01$) が認められ、ベースライン HbA1c 別でも同様の傾向がみられた (図 3C)。

リラグルチド切替群においては、低血糖発生率は

全症例で 29.2% から 1.2% へ有意な減少 ($P < 0.01$) が認められ、ベースライン HbA1c 別でも同様の傾向がみられた (図 3B)。また、1 カ月あたりの低血糖平均発生回数は全症例で 2.02 ± 0.89 回から 0.06 ± 0.30 回へ有意な減少 ($P < 0.01$) が認められ、

ベースライン HbA1c 別でも同様の傾向がみられた(図 3D)。

(2) リラグルチド投与前後1年間での1日総インスリン量の変化

リラグルチド投与前後1年間での平均1日総インスリン量を図 3E および 3F に、いずれも全症例およびベースライン HbA1c 別に示した。また、インスリンの種類を Regular (超速効型および速効型)、Basal (中間型および持続型)、Mix (混合型) の3つに分類して解析した。

リラグルチド併用群において、リラグルチド投与前のインスリンの種類は Bolus 18.6%, Basal 75.0%, Premix 27.1%, 投与後では Bolus 9.3%, Basal 87.9%, Premix 12.1% であり、Basal を中心とした処方であった。また、1日総インスリン量は全症例で 17.4 ± 8.2 単位から 10.7 ± 8.3 単位へ有意な減少 ($P < 0.01$) が認められ、ベースライン HbA1c 別でもすべて有意に減少 ($P < 0.01$) した(図 3E)。1日総インスリン量はベースライン HbA1c に依存して増加していた(図 3E)。

リラグルチド切替群においては、リラグルチド投与前のインスリンの種類は Bolus 7.7%, Basal 58.9%, Premix 40.5% であり、混合型の処方率が約4割とリラグルチド併用時よりも高く、また1日総インスリン量は全症例で 12.7 ± 5.7 単位とリラグルチド併用時よりも低かった(図 3F)。

考 察

本研究において、インスリン療法中の2型糖尿病患者に対して、長時間作用型 GLP-1 受容体作動薬リラグルチドの追加または切り替えによる治療アプローチは、血糖コントロールを適切に改善し、体重を減少させ、低血糖の発生を抑制させた。さらに、リラグルチドは5年間にわたり HbA1c の有効性および良好な忍容性を示すことが確認された。これらの結果は、2型糖尿病患者の状態に合わせた治療管理を行うための技量も必要ではあるが、リラグルチドが有機的に機能した成果であり、インスリン療法中の2型糖尿病患者に対する有効な治療手段としてリラグルチドの追加または切り替えが実証されたことを示している。

日本人を含むアジア人では、非アジア人よりも GLP-1 受容体作動薬の HbA1c がより低下するとい

うメタ解析の報告がある⁶⁾。日本でのリラグルチドの1日最大用量は2019年5月に1.8 mg まで増量できるようになったが、本研究では1日最大用量0.9 mg で実施し、良好な有効性を得た。特にベースライン時の HbA1c 別の解析において、リラグルチド併用または切替のいずれでも、HbA1c が8%以上であれば3カ月後より低下し、5年間維持されたことは、海外での報告^{7,8)}と一致したが、リラグルチドの1日最大用量0.9 mg を使用した成績あるいは日本人2型糖尿病患者を対象とした成績としては、最初の報告である。さらに、インスリンからリラグルチドへの切り替えは、リラグルチド併用と比較して、1日総インスリン量が低くても血糖コントロールがある程度できている患者を選択していると示された。このリラグルチド切替の患者背景は海外の日常診療下での成績⁹⁾とも一致していた。

ベースライン時の HbA1c 別の解析において、8%未満では HbA1c が低下せず、むしろ緩やかに上昇し、リラグルチド併用では HbA1c が8%に、切替では7%に収束するような変化であった。これらの結果から、必要インスリン量や併用している経口血糖降下薬を適切に調整することで、血糖コントロールを良好に維持させつつ、低血糖の発生率や発生時の回数を有意に減少させ、体重も長期にわたり減少傾向に維持できることが明らかとなった。特にリラグルチド切替の方がこれらパラメータの改善に優れ、このことはインスリン離脱の影響が強く関与していると示唆された。最近、LEADER 試験の事後解析¹⁰⁾において、リラグルチドとインスリンの併用は重症低血糖のリスクを増加させることなく、血糖コントロール、体重、インスリン必要量の改善をしたとの報告や日本人2型糖尿病患者における Phase 3 試験の事後解析¹¹⁾において、インスリン療法にリラグルチドを追加することで有効性と安全性が確認されたという報告がある。我々は日常診療下の長期にわたる糖尿病管理の中で、同様の結果を導き出した。また一部のインスリン療法では投与(注射)回数を減らすこともでき、リラグルチドによる治療は患者 QOL の向上にもつながっていくと考えられる。

糖尿病患者においては、未だに生活習慣是正に向けた日々の努力が必要とされている。そして、この努力は一生に渡っての継続が求められるため、糖

尿病療養への前向きな姿勢なくしては成立し得ず、良好な療養姿勢の形成には薬物療法の良否が大きく関与することに注意を要する。リラグルチドは低血糖を抑えつつ体重増加を来しにくく、血糖コントロールを持続的に改善するという糖尿病治療に革新をもたらす薬剤である。さらにインスリン分泌能の低下を特徴とする日本人の2型糖尿病の病態を考慮すると、今回のリラグルチドによる治療は、膵β細胞機能の改善および血糖降下作用を長期間維持することで糖尿病の進展そのものを遅らせ、合併症の発症およびその進展抑制という糖尿病治療の長期的目標をも実現させる可能性がある。

本研究の血行動態において、リラグルチド併用および切替で観察された収縮期血圧の低下、拡張期血圧の上昇および心拍数の増加はすでにいくつかの報告がなされている^{7,11)}。この作用はGLP-1受容体作動薬のクラス効果として知られ、その作用メカニズムはまだ明確になっていないが、心拍数増加は洞房結節におけるGLP-1受容体の活性化を介している可能性が示唆されている¹²⁾。LEADER試験⁷⁾でもこれらの血行動態の変化が見られているが、心血管疾患ハイリスクの2型糖尿病患者の心血管アウトカムにおいて、プラセボとの非劣性だけでなく、優越性も得られているので、血行動態の変化による生理学的意義は不明である。

リラグルチドを含めGLP-1受容体作動薬では腎保護作用が報告されている¹³⁾。本研究ではリラグルチド投与後にeGFRの有意な低下が認められたが、腎機能を悪化させた結果なのか、単に時間経過による腎機能低下が反映された結果なのかは、さらにeGFR slopeを算出して検討する必要がある。また尿中アルブミン尿もリラグルチド投与後に抑制傾向にあったが、明確な作用は確認できなかった。これらの点については、今後、さらに検討していく予定である。

本研究にはいくつかの限界があった。すなわち、対照群のない単群で、単施設での報告であるが、投与前値を直前の1ポイントではなく、1年間の平均値を前値とすることや100人を超えるデータ解析により、精度および信頼性を高めている。また、インスリン療法において、使用したインスリンの種類によるリラグルチドの治療効果の違いは検討しなかったが、インスリンの種類によるリラグルチドの

薬効に明らかな違いはなかったとの報告もある¹¹⁾。

本研究において、インスリン療法中の2型糖尿病患者に対して、リラグルチドの追加または切り替えによる治療アプローチは、長期間の有効性と安全性が確認され、特に低血糖発生抑制を旨とした治療手段として有益であると示唆された。

ま と め

リラグルチドとインスリン デグルデクの配合皮下注射製剤が国内でも2019年6月に承認され、2型糖尿病患者にとって、併用療法が1日1回の注射で可能となり、有益な治療手段が増えることになる。今回の結果を鑑みると、インスリン療法へのリラグルチドの追加または切り替えは長期的な有効性・安全性を有し、本治療アプローチは2型糖尿病患者の長期療養において懸念される病状変化への対応を容易にし、良好な血糖コントロールの維持ならびに合併症に対する発症/再発予防に有用性が高いと示唆された。

利 益 相 反

開示すべき利益相反関係にある企業として、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社より講演料および研究費提供を受けた。

謝 辞

本研究をまとめるにあたり、データ抽出に多大なる貢献をされた伊藤正樹氏および川又賢司氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; **35**: 1364-1379.
- 2) Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006; **368**: 1696-1705.
- 3) DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin* 2008; **24**: 2943-2952.
- 4) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015:

- a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; **38**: 140-149.
- 5) Seino Y, Kaneko S, Fukuda S, et al. Combination therapy with liraglutide and insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: A 36-week, randomized, double-blind, parallel-group trial. *J Diabetes Invest.* 2016; **7**: 565-573.
 - 6) Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Park KS, Cho YM. Differences in the HbA1c-lowering efficacy of glucagon-like peptide-1 analogues between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014; **16**: 900-909.
 - 7) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; **374**: 311-322.
 - 8) Frison V, Simioni N, Marangoni A, et al. Clinical Impact of 5 Years of Liraglutide Treatment on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in a Real-Life Setting in Italy: An Observational Study. *Diabetes Ther.* 2018; **9**: 2201-2208.
 - 9) Bruinstroop E, Meyer L, Brouwer CB, van Rooijen DE, van Dam PS. Retrospective Analysis of an Insulin-to-Liraglutide Switch in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther.* 2018; **9**: 1369-1375.
 - 10) Tack CJ, Jacob S, Desouza C, et al. Long-term efficacy and safety of combined insulin and GLP-1 therapy: evidence from the LEADER trial. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jul 7. doi: 10.1111/dom.13826.
 - 11) Kaneko S, Nishijima K, Bosch-Traberg H, Kaku K, Seino Y. Efficacy and safety of adding liraglutide to existing insulin regimens in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A post-hoc analysis of a phase 3 randomized clinical trial. *J diabetes invest.* 2018; **9**: 840-849.
 - 12) Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology.* 2014; **155**: 1280-1290.
 - 13) Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; **377**: 839-848.
-