

Dulaglutid

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.

Diabetologické centrum Zlín

Dulaglutid, injekčně podávané antidiabetikum, patří mezi dlouhodobě působící agonisty receptoru pro glukagon-like peptid 1 (GLP-1). Při vyšších koncentracích glukózy po aplikaci dulaglutidu dochází k uvolnění inzulinu, dále dulaglutid potlačuje sekreci glukagonu, což vede ke snížení hepatální produkce glukózy. Jako všechny agonisté receptoru pro GLP-1 zpomaluje vyprazdňování žaludku. Dochází k ovlivnění jak lačné, tak postprandiální glykemie, HbA_{1c} a hmotnosti. Prodloužený biologický poločas 4,7 dne umožňuje injekční aplikaci 1× týdně v kteroukoli denní dobu nezávisle na jídle. Ustálené stavy plazmatických koncentrací byly dosaženy mezi 2 až 4 týdny podávání. Bezpečnost a účinnost dulaglutidu byla prokázána v klinickém programu studií AWARD, a to včetně renální protektivity. Kardiovaskulárním výstupům se věnuje studie REWIND. V metaanalýze hodnotící 4-bodový MACE v průběhu 2. a 3. fáze klinických studií nebylo pozorováno žádné zvýšení kardiovaskulárního rizika. Dulaglutid je dle SPC indikován do monoterapie a do přídatné antidiabetické kombinační terapie včetně inzulinu u dospělých s diabetes mellitus 2. typu při nedostatečné kontrole glykemie. Aplikace 1× týdně podstatně zlepšuje compliance pacientů i adherenci k léčbě.

Klíčová slova: dulaglutid, agonisté receptoru pro GLP-1, diabetes mellitus 2. typu.

Dulaglutide-pharmacological profile

Dulaglutide, an antidiabetic agent applied by injection, ranks among the longer-acting GLP-1 receptor agonists for glucagon-like peptides 1 (GLP-1). During higher concentrations of glucose after application of dulaglutide there occurs release of insulin; dulaglutide further suppresses glucagon secretion which leads to reduction of hepatic glucose production. As all GLP-1 receptor agonists it slows down emptying of the stomach. Fasting glycaemia and postprandial glycaemia, HbA_{1c} and weight are affected. The prolonged biological half-life of 4.7 day enables application by injection 1× a week any time during the day independently of meal time. Stable values of plasmatic concentrations were achieved between 2 to 4 weeks of application. The safety and effectiveness of dulaglutide were proven in the clinical program of the study AWARD including also renal protectiveness. Attention is paid to cardiovascular benefits in the REWIND study. In the meta-analysis evaluation of 4-point MACE in the course of the II and III phases of clinical studies no increase of CV was noted. According to SPC dulaglutide is indicated during monotherapy and in additional antidiabetic combination therapy including insulin for adult type 2 diabetic patients when there is insufficient control of glycaemia. Application 1× a week markedly improves compliance of patients and adherence to therapy.

Key words : dulaglutide, GLP-1 receptor agonist, type 2 diabetes mellitus.

Úvod

Současné algoritmy léčby diabetes mellitus 2. typu zdůrazňují individualizovaný přístup dle cílů, potřeb a možností pacienta. Terapie agonisty receptorů pro GLP-1 je postavena na inkretinovém efektu, což znamená, že dochází k většímu uvolnění inzulinu po perorálním podání glukózy než po intravenózním, a to je

způsobeno hormony inkretinového systému: GLP-1 (glucagon-like peptide 1, glukagonu podobný peptid-1) produkovaným buňkami v ileu a tlustém střevě a na glukóze závislým inzulinotropním peptidem (GIP, glucose-dependent insulinotropic peptide) z buněk duodena a jejuna. Na rozdíl od účinku inhibitorů dipeptidylpeptidázy 4, které brání odbourávání endogenních

inkretinů, injekčně aplikovaná analoga GLP-1 mají s nativním GLP-1 určité procento homologie a působí přímo přes receptory pro GLP-1. Dulaglutid má 90% homologii s nativním GLP-1.

Zařazení do lékové skupiny

Dulaglutid je zařazen dle anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace pod kódem

A10BJ05. Patří mezi léčiva určená k terapii diabetu, analoga GLP-1 (glukagonu podobný peptid-1).

Chemická struktura

Molekula dulaglutidu je složena ze dvou identických disulfidových řetězců, z nichž každý obsahuje sekvenci modifikovaného humánního GLP-1 analogu s kovalentní vazbou na fragment těžkého řetězce (Fc) modifikovaného humánního imunoglobulinu IgG4 malou peptidovou vazbou.

Mechanismus účinku

Velká velikost molekuly dulaglutidu vede ke zpomalení absorpce a snížení renální clearance, je odolná proti degradaci dipeptidylpeptidázou-4. Výsledkem je prodloužený biologický poločas 4,7 dne, což umožňuje aplikaci 1× týdně subkutánně. Snižuje glykémii nalačno, před jídly a postprandiálně. Při zvýšených koncentracích glukózy uvolňuje dulaglutid inzulin v beta-buňkách pankreatu přes intracelulární cyklický AMP (1). Dále potlačuje sekreci glukagonu a tím snižuje hepatální produkci glukózy. Dalším mechanismem účinku tak, jak je to u všech agonistů GLP-1, je zpomalení vyprazdňování žaludku. Vrcholové koncentrace dulaglutidu je dosaženo za 12–72 hodin po subkutánním podání, 2–4 týdny podávání 1× týdně jsou potřeba k dosažení ustálené hladiny, která není závislá na místě aplikace. Rozkládá se na jednotlivé aminokyseliny cestou katabolismu bílkovin, bez závislosti na izoenzimech CYP450 nebo P-glykoproteinu. Eliminační poločas pro obě týdenní dávky 0,75 mg a 1,5 mg je kolem 5 dní. Aplikace perem na jedno použití je doporučena subkutánně do oblasti břicha, stehna, paží a doporučuje se měnit místo vpichu (2).

Indikace a kontraindikace

Dle SPC je dulaglutid (Trulicity®) indikován u dospělých s diabetem 2. typu ke zlepšení glykémie, a to: v monoterapii, jestliže dieta a cvičení neposkytují dostatečnou kontrolu glykémie u pacientů, u kterých je přítomná intolerance nebo kontraindikace metforminu, a v kombináční léčbě s dalšími antidiabetiky včetně inzulinu při nedostatečné kompenzaci předchozí terapií (3). Mezi kontraindikace patří diabetes mellitus 1. typu, diabetická ketoacidóza, pro nedostatek bezpečnostních dat není doporučeno podávání těhotným a kojícím

ženám. Mezi kontraindikace také patří hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku (natrium-citrát, kyselina citronová, mannitol, polysorbát 80, voda pro injekci).

Úhrada ze zdravotního pojištění

Dle preskripčního omezení pro úhradu ze zdravotního pojištění dulaglutid v dávce 0,75 mg a 1,5 mg je hrazen v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonylureou nebo v kombinaci s thiazolidindiony u pacientů, u nichž použití maximálních tolerovaných dávek zmíněných léčiv po dobu alespoň 3 měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované jako hladina HbA_{1c} nižší než 60 mmol/mol. Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu o 7 % či je vyšší pokles hladiny HbA_{1c} při kontrole po 6 měsících léčby, dulaglutid není dále hrazen.

Hypoglykemie

Jako u všech antidiabetik byl ve studiích s dulaglutidem sledován výskyt hypoglykemií. V metaanalýze 12 studií fáze II a fáze III, randomizovaných, kontrolovaných studií, dulaglutid vykazoval podobnou incidenci hypoglykemií srovnatelnou s placebem, metforminem a liraglutidem (7,8 % vs. 10,8 %, RR 1,07, 95% CI 0,80–1,44). Při monoterapii nebo v kombinaci s metforminem nebyly zaznamenány těž-

ké hypoglykemie, četnost dokumentovaných symptomatických hypoglykemií ≤ 3,9 mmol/l byla 0,14 až 0,62 případů/pacienta/rok (4). V metaanalýze, která zahrnuje 30 studií s GLP-1 RA podávanými 1× týdně, 9 z nich byly studie s dulaglutidem, nebyla prokázána signifikantní odlišnost ve frekvenci dokumentovaných nebo symptomatických hypoglykemií (5).

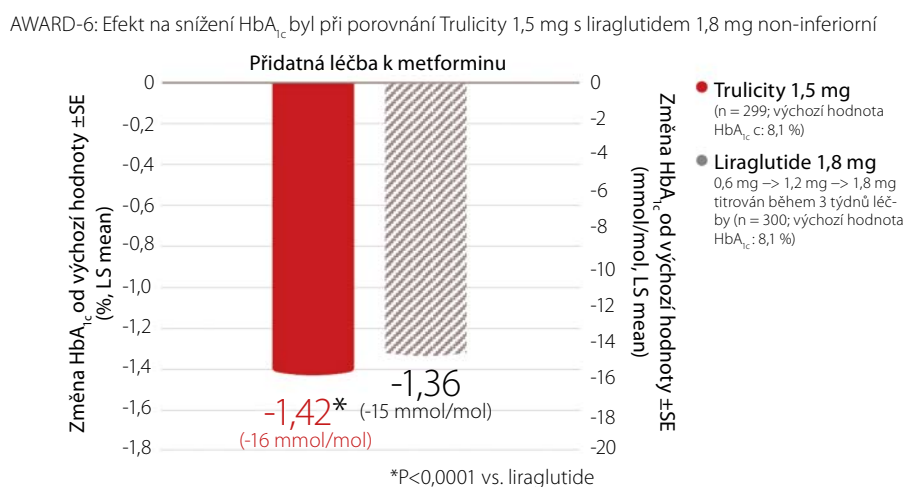
Akutní pankreatitida

Data ze čtyř studií fáze II a prvních pět studií programu AWARD zkoumala riziko akutní pankreatitidy u pacientů léčených dulaglutidem. Celkem bylo sledováno 6005 pacientů, z nich 4006 mělo dulaglutid. Incidence akutní pankreatitidy ve studiích fáze II byla 0,85 pacientů/1000/rok pacientů při léčbě dulaglutidem, 3,52 pacientů/1000 pacientů/rok při terapii sitagliptinem a neprokázala se žádná akutní pankreatitida ve skupině s exenatidem, metforminem a glarginem. Výsledky mohou být ovlivněny délkou studií, vyřazením pacientů s anamnézou předchozí pankreatitidy. Elevace amylázy a lipázy byla podobná v dulaglutidové větvi s liraglutidovou, s inzulinem glarginem a také placebem (6).

Novotvary

Do metaanalýzy bylo zahrnuto 26 studií s aplikací GLP-1 RA 1× týdně. Neprokázalo se zvýšené riziko vývoje tumorů při podávání dulaglutidu, exenatidu-ER a albiglutidu (7).

Obr. 1. Srovnání snížení HbA_{1c} při terapii dulaglutidem 1,5 mg 1× týdně a liraglutidem 1,8 mg 1× denně ve studiích AWARD-6



26 týdenní studie fáze 3 s aktivním komparátorem. Všechny n hodnoty se vztahují k ITT populaci.

*P – value represents noninferiority.

LS = least-squares; SE = standard error.

Dungan KM, et al. Lancet. 2014; 384(9951): 1349–1357.

Upraveno dle Dungan KM, et al. (14).

Vedlejší gastrointestinální efekty léčby

Terapie GLP-1 RA je často spojena s vedlejšími gastrointestinálními projevy, které s délkou léčby ustupují. Systematická metaanalýza zjištění incidence nauzey, zvracení a průjmu v publikovaných studiích fáze III GLP-1-RA prokázala na dávce závislý výskyt nauzey a průjmu u pacientů léčených GLP-1 RA včetně dulaglutidu. Incidence nauzey a zvracení byla signifikantně zvýšena u pacientů kombinujících GLP-1 RA a metformin ($p = 0,04$ a $p = 0,0009$). Dlouhodobé GLP-1 RA (albiglutid, dulaglutid, exenatid s aplikací 1× týdně a liraglutid) vedly k méně častému výskytu nauzey ($p < 0,0001$) a zvracení ($p = 0,013$), ale častějšímu výskytu průjmu ($p = 0,0013$) než krátkodobě účinkující (exenatid 2× denně a lixisenatid). Ve srovnání s liraglutidem měl dulaglutid podobný výskyt nauzey ($p = 0,74$) a zvracení ($p = 0,65$) a méně průjmů ($p = 0,015$) (8).

Přehled klinických studií fáze III

Klinické studie fáze III programu AWARD (Assessment of Weekly Administration of LY2189265 (dulaglutide) in Diabetes) s dulaglutidem porovnávaly nejrůznější druhy antidiabetické terapie.

AWARD-1 byla 52týdenní studie u 978 diabetiků 2. typu, kteří byli léčeni metforminem a pioglitazonem a dále dostali dulaglutid 1,5 mg, dulaglutid 0,75 mg 1× týdně, exenatid 10 µg 2× denně nebo placebo. S oběma dávkami dulaglutidu byla prokázána dle změny HbA_{1c} superiorita oproti placebo v 26. týdnu studie ($p < 0,001$) a oproti exenatidu v 26. a 52. týdnu ($p < 0,001$). Signifikantně větší počet pacientů dosáhl HbA_{1c} pod 7 % (DCCT) s 1,5 mg dulaglutidu (78 %), se 0,75 mg dulaglutidu (66 %) než s placebem (43 %) a exenatidem 10 µg 2× denně (52 %). V 26. a 52. týdnu celková incidence hypoglykemií byla nižší u pacientů s dulaglutidem 1,5 mg než s exenatidem. (9)

AWARD-2 78týdenní studie u 810 diabetiků 2. typu na metforminu s glimepiridem, kteří byli dále léčeni dulaglutidem 0,75 mg, 1,5 mg nebo glarginem. 53,2 % pacientů léčených dulaglutidem 1,5 mg 1× týdně dosáhlo HbA_{1c} pod 7 % ve srovnání s 30,9 % pacienty na glarginu 1× denně. Rozdíl byl statisticky signifikantní (10).

AWARD-3 52týdenní studie srovnávala léčbu 1,5 mg nebo 0,75 mg dulaglutidem oproti metfor-

minu 2× denně. S oběma dávkami dulaglutidu statisticky signifikantně větší počet pacientů dosáhl HbA_{1c} pod 7 % oproti terapii jen metforminem (11).

AWARD-4 52týdenní studie u 884 diabetiků na inzulinu lispro, kteří obdrželi léčbu buď dulaglutidem v obou dávkováních nebo glarginem před spaním. Opět signifikantně větší počet pacientů dosáhl HbA_{1c} pod 7 % při dulaglutidu, a to v obou dávkováních oproti glarginu (68 %, 69 % vs. 57 %) (12).

AWARD-5 104týdenní studie s 1 098 pacienty, srovnávala léčbu dulaglutidem v obou dávkováních se sitagliptinem 100 mg. Léčba dulaglutidem v obou dávkováních vedla ke statisticky signifikantně vyššímu počtu pacientů s dosažením HbA_{1c} pod 7 % oproti terapii sitagliptinem (13).

AWARD-6 26týdenní studie pacientů s metforminem, u kterých byla srovnávána léčba dulaglutidem 1,5 mg 1× týdně s liraglutidem 1,8 mg denně. Prokázala se noninferiorita terapie dulaglutidem oproti liraglutidu dle změny HbA_{1c} , stejný počet pacientů 68 % dosáhl HbA_{1c} pod 7 % (14) (obr. 1). V České republice je běžně používána dávka liraglutidu 1,2 mg 1× denně s.c.

AWARD-7 byla 52týdenní, multicentrická, otevřená, randomizovaná studie v 9 zemích u 577 diabetiků 2. typu se středně těžkým chronickým onemocněním ledvin (stadium CKD3–4, eGFR dle CKD EPI < 60 a ≥ 15 ml/min/1,73 m²), která srovnávala léčbu dulaglutidem v dávkování 1,5 mg nebo 0,75 mg 1× týdně s glarginem podávaným denně. Pacienti s HbA_{1c} 7,5–10,0 % (DCCT) byli jinak původně léčeni inzulinem nebo inzulinem s perorálními antidiabetiky a brali maximální tolerované dávky ACE inhibitorů nebo blokátorů angiotenzinových receptorů. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k terapii dulaglutidem 1,5 mg, 0,75 mg a glarginem v bazále, všichni měli dále v kombinaci inzulin lispro. Ve studii se prokázal podobný stupeň kontroly glykemií a změny v hodnotě HbA_{1c} . Dulaglutid vedl k většímu poklesu postprandiální glykemie a glargin více redukoval glykemie nalačno. Terapie dulaglutidem v dávce 1× týdně vedla k nižšímu počtu hypoglykemií než léčba glarginem (o 50 % níže), a to při podobné úrovni kompenzace. Počet hypoglykemií s inzulinem glargin byl podobný nebo nižší než ve studiích u pacientů s diabetem bez postižení ledvin, tím se ověřila i bezpečnost algoritmu pro titraci inzulinu použitá ve studii. Inzulin glargin se titroval nejméně týdně nebo častěji po třech dnech na základě průměrné hodnoty ze třech glykemií nalačno k cílové hodnotě

tě nalačno 5,6–8,3 mmol/l. Inzulin lispro byl titrován na preprandiální hodnotu 6,7–10 mmol/l. Terapie dulaglutidem byla spojena se signifikantně menším poklesem eGFR ve srovnání s inzulinem glargin, což bylo zvláště zřetelné u pacientů s makroalbuminurií. Albuminurie se snížila ve všech léčebných skupinách, ale dulaglutid vedl k většímu snížení než glargin u diabetiků se vstupní makroalbuminurií. Výsledky ukázaly na možný specifický terapeutický přínos léčby dulaglutidem, který je efektivnější i co se týká zpomalení poklesu renálních funkcí u diabetiků 2. typu. Studie AWARD-7 je významná v tom, že nebyly rozdíly mezi léčebnými skupinami v glykemii, krevním tlaku nebo použití inhibitorů renin-angiotenzinového systému. Preklinické i humánní studie dokumentují přítomnost GLP-1 receptorů v glomerulárních, tubulárních i cévních stěnách ledvin. Mechanismus GLP-1 zprostředkované renální protekce by mohl být způsoben protizánětlivými efekty, ovlivněním oxidativního stresu a ochranou cévního endotelu. Dále GLP-1 může ovlivňovat hemodynamiku ledvin a natriurézu (15).

AWARD-8 24týdenní studie u 300 diabetiků léčených glimepiridem, kteří byli následně léčeni buď dulaglutidem v dávce 1,5 mg nebo placebem. Počet pacientů, kteří dosáhli HbA_{1c} pod 7 % byl signifikantně vyšší s dulaglutidem (53 %) oproti placebo (18,9 %) (16).

AWARD-9 28týdenní studie u 300 diabetiků 2. typu na bazálním inzulinu glargin, kteří obdrželi v další terapii dulaglutid 1,5 mg 1× týdně nebo placebo. Počet pacientů s dulaglutidem, kteří dosáhli HbA_{1c} pod 7 % byl signifikantně vyšší (66,7 %) než s placebem (33,3 %) (17).

Kardiovaskulární efekty dulaglutidu

Vliv dlouhodobé léčby dulaglutidem na riziko větších kardiovaskulárních příhod bude hodnotit studie REWIND (Researching Cardiovascular Events with Weekly INcretin in Diabetes), která trvala 6,5 roku a výsledky budou teprve vyhodnoceny. Dle předběžné tiskové zprávy se jedná o multicentrickou, randomizovanou, dvojité slepou, placebem kontrolovanou studii efektu dulaglutidu 1,5 mg oproti placebo (oboje přidávané ke standardní péči) na výskyt kardiovaskulárních příhod u diabetiků 2. typu. 9 901 účastníků studie z 24 zemí mělo průměrné trvání diabetu 10 let a průměrnou hladinu HbA_{1c} ve vstupu 7,3 %. Třetina pacientů měla diagnostikované KV onemocnění. Dulaglutid dle předběžné tiskové

zprávy signifikantně redukoval MACE (úmrtí z KV příčiny, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda) (18). V metaanalýze 113 studií, které se zabývaly léčbou exenatidem, liraglutidem, lixisenatidem, albiglutidem, dulaglutidem a semaglutidem bylo riziko všech příčin mortality a riziko kardiovaskulární mortality nižší u pacientů léčených GLP-1 RA ($p = 0,015$ a $p = 0,009$). Nebyla prokázána statistická signifikance snížení rizika výskytu srdečního selhání a cévních mozkových příhod (19). Do této metaanalýzy byla zahrnu-

ty čtyři studie s dulaglutidem, které prokázaly snížené riziko všech příčin mortality ($p = 0,044$), ale ne signifikantní snížení rizika kardiovaskulární mortality.

Závěr

Dlouhodobě účinkující GLP-1 RA dulaglutid prokázal ve studiích u diabetiků 2. typu velmi dobrou účinnost na kompenzaci diabetu i bezpečnost, jak z hlediska velmi nízkého výskytu hypoglykemických příhod, tak i dalších

vedlejších účinků (1). V současnosti dostupné výsledky demonstrují pozitivní kardiovaskulární efekty, které budou dále hodnoceny dlouhodobou studií REWIND. Dle výsledků studie AWARD-7 je dulaglutid (Trulicity®) od dubna 2018 indikován u pacientů s mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou ledvin ($eGF < 90$ ml až ≥ 15 ml/min/1,73 m²), aniž by byla nutná úprava dávkování. Dulaglutid rozšiřuje velmi významně terapeutické možnosti léčby diabetu 2. typu.

LITERATURA

1. Kugler AJ, Thimman ML. Efficacy and safety profile of once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a report on the emerging new data. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2018; 11: 187–197.
2. Kvapil M. Dulaglutid. *Remedia* 2016; 26(5): 408–409.
3. Souhrn údajů o přípravku Trulicity. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_cs.pdf.
4. Zhang L, Zhang M, Zhang Z, et al. Efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep* 2016; 6: 18904.
5. Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, et al. Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatments: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 164(2): 102–113.
6. Nauck MA, Frossard JL, Barkin JS, et al. Assessment of pancreas safety in the development program of once-weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide. *Diabetes Care* 2017; 40(5): 647–654.
7. Guo X, Yang Q, Dong J, et al. Tumor risk with once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review. *Clin Drug Investig* 2016; 36(6): 433–441.
8. Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, et al. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonis-

- ts: a systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(3): 336–347.
9. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide addend onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2159–2167.
10. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care* 2015; 38(12): 2241–2249.
11. Umpierrez G, Tofe Povedano S, Perez Manghi F, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2168–2176.
12. Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet* 2015; 385(9982): 2057–2066.
13. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, et al. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(9): 849–858.
14. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated pati-

- ents with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomized, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2014; 384(9951): 1349–1357.
15. Tuttle K, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 605–617.
16. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, et al. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide addend on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(5): 475–482.
17. Pozzilli P, Norwood P, Jodar E, et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(7): 1024–1031.
18. Eli Lilly and Company. Trulicity® demonstrates superiority in reduction of cardiovascular events for broad range of people with type 2 diabetes. <https://www.prnewswire.com/news-releases/trulicity-dulaglutide-demonstrates-superiority-in-reduction-of-cardiovascular-events-for-broad-range-of-people-with-type-2-diabetes-300743485.html>
19. Monami M, Zannoni S, Pala L, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2017; 240: 414–421.