

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Tinjauan atas *Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist*

Johan Indra Lukito

Medical Department, PT. Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

GLP-1 receptor agonist secara struktur mirip hormon alami GLP-1 yang memiliki efek *incretin*, namun degradasinya dapat dicegah oleh DPP-4. Saat ini terdapat 8 jenis yang terdiri dari *exenatide*, *exenatide ER*, *liraglutide*, *albiglutide*, *dulaglutide*, *lixisenatide*, *semaglutide* injeksi, dan *semaglutide* oral. GLP-1 receptor agonist merupakan pilihan pengobatan DM tipe 2 baik sebagai tambahan maupun monoterapi.

Kata kunci: Diabetes, *glucagon-like peptide-1 receptor agonist*, *incretin*.

ABSTRACT

The GLP-1 receptor agonist is structurally similar to the natural hormone GLP-1 which has an *incretin* effect but prevented from breakdown by DPP-4. There are currently 8 types of GLP-1: *exenatide*, *exenatide ER*, *liraglutide*, *albiglutide*, *dulaglutide*, *lixisenatide*, injection *semaglutide*, and oral *semaglutide*. GLP-1 receptor agonist is an option for the treatment of type 2 DM both as adjunctive and as monotherapy. **Johan Indra Lukito. Review on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist**

Keywords: Diabetes, *glucagon-like peptide-1 receptor agonist*, *incretin*.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) ditandai dengan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin yang mengarah pada terjadinya hiperglikemia.^{1,2} Resistensi insulin berkorelasi kuat dengan obesitas.^{1,3} Pencegahan hipoglikemia merupakan tantangan signifikan dalam pengobatan diabetes, terutama pengobatan dengan *sulfonylurea* dan insulin.^{1,2} Efek samping lain terkait pengobatan diabetes adalah peningkatan berat badan pada penggunaan sebagian besar obat antidiabetes, termasuk *sulfonylurea*, insulin, dan *thiazolidinedione*, sehingga efikasi obat tersebut menjadi terbatas.^{1,2}

Biaya juga merupakan pertimbangan penting dalam memilih obat antidiabetes.^{1,3} *Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist* umumnya merupakan obat antidiabetes yang paling mahal; obat antidiabetes membutuhkan biaya signifikan (12% seluruh biaya perawatan diabetes), tetapi biaya untuk

mengobati komplikasi diabetes (18%) dan perawatan rawat inap terkait diabetes (43%) lebih tinggi.³ Oleh karena itu, biaya akan lebih efektif jika diabetes dapat terkendali baik.^{1,3}

Pengobatan yang meniru pola normal sekresi insulin fase pertama berkorelasi dengan perbaikan toleransi glukosa.^{1,5,6}

GLP-1 Receptor Agonist

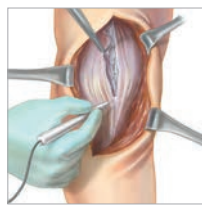
Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) merupakan hormon alami yang memiliki efek *incretin*.^{1,7} Efek *incretin* adalah respons untuk melepaskan lebih banyak insulin karena kadar glukosa yang tinggi setelah makan. Pasien DMT2 memiliki efek *incretin* menurun, diduga karena penurunan kadar GLP-1 aktif.⁷ Bukti menunjukkan bahwa GLP-1 mengatur ekspresi gen sel beta dengan menghambat apoptosis sel beta, mencegah glukolipotoksisitas pada sel beta, meningkatkan fungsi sel beta, menekan pelepasan glukagon dan pembentukan glukosa hepatic,

memperlambat pengosongan lambung dan sekresi asam, sehingga mengurangi nafsu makan dan berkontribusi terhadap penurunan berat badan.⁷

GLP-1 terdegradasi oleh *dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)* sehingga waktu paruhnya lebih pendek. Sebagai obat, GLP-1 memiliki waktu paruh sangat singkat sehingga memerlukan infus berkelanjutan. Oleh karena itu, dikembangkan GLP-1 *receptor agonist* yang secara struktur memiliki manfaat mirip hormon alami GLP-1 tetapi degradasinya oleh DPP-4 dapat dicegah.^{1,7,8}

Exenatide

Exenatide merupakan derivat sintetik *exendin-4*.^{1,16} *Exendin-4 (EX-4)* merupakan mimetik hormon peptida *incretin* yang memiliki efek kerja seperti GLP-1. EX-4 disekresikan dalam air liur kadal Gila Monster (*Heloderma suspectum*). EX-4 diperkirakan berfungsi mengaktifkan pankreas kadal



Tabel. Jenis GLP-1 receptor agonist⁹⁻¹⁵

Kandungan	Sediaan	Dosis	Frekuensi Pemberian
<i>Exenatide</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 5 mcg/dosis, 60 dosis, 1,2 mL <i>prefilled pen</i> ■ 10 mcg/ dosis, 60 dosis, 2,4 mL <i>prefilled pen</i> 	5 mcg (selama 1 bulan pertama) → dilanjutkan 5-10 mcg	2x/hari a.c
<i>Exenatide ER</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2 mg <i>single-dose dual chamber pen</i> ■ 2 mg <i>Bcise autoinjector</i> 	2 mg	1x/minggu
<i>Liraglutide</i>	<i>Disposable, pre-filled, multi-dose pens</i> (0,6 mg, 1,2 mg, atau 1,8 mg) (6 mg/mL, 3 mL)	0,6 mg (1 minggu pertama) → 1,2 mg → 1,8 mg (max)	1x/hari, kapan saja
<i>Lixisenatide</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 50 mcg/mL, 3 mL, <i>prefilled pen</i> (14 dosis; 10 mcg/dosis) ■ 100 mcg/mL, 3 mL <i>prefilled pen</i> (14 dosis; 20 mcg/dosis) 	10 mcg (14 hari) → 20 mcg	1x/hari a.c
<i>Albiglutide</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 30 mg <i>single-dose pen</i> ■ 50 mg <i>single-dose pen</i> 	30 mg 50 mg	1x/minggu
<i>Dulaglutide</i>	0,75 mg/0,5 mL <i>single-dose pen</i> 1,5 mg/0,5 mL <i>single-dose pen</i>	0,75 mg → 1,5 mg	1x/minggu
<i>Semaglutide</i>	<i>Pre-filled, disposable pen</i> (1.34 mg/mL) dengan takaran dosis : <ul style="list-style-type: none"> ■ 0,25 mg atau 0,5 mg ■ 1 mg 	0,25 mg (4 minggu) 0,5 mg (min. 4 minggu) → 1 mg (maks.)	1x/minggu
<i>Semaglutide</i>	Tablet <ul style="list-style-type: none"> ■ 3 mg ■ 7 mg ■ 14 mg 	Awal: 3 mg (30 hari) → 7 mg (30 hari) → 14 mg (jika diperlukan) CATATAN: <ul style="list-style-type: none"> ■ Tidak dianjurkan meminum dua tablet 7 mg untuk mencapai dosis 14 mg ■ Dosis 3 mg dimaksudkan untuk memulai pengobatan dan tidak efektif untuk kontrol glikemik 	1x/hari

ER: *extended release*; a.c: sebelum makan.

tersebut. *Exenatide* dan EX-4 berbagi 53 persen urutan asam amino.¹⁶ Pada tahun 2005, *exenatide* merupakan GLP-1 RA pertama yang disetujui *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat untuk pengobatan DM tipe 2.^{1,16} *Exenatide* memiliki durasi kerja lebih lama dan berpotensi menurunkan glukosa lebih dari 1000 kali lipat dibandingkan GLP-1.¹ *Exenatide* telah terbukti merangsang produksi insulin sebagai respons terhadap konsentrasi glukosa darah, menghambat pelepasan glukagon *postprandial*, memperlambat pengosongan lambung, memperlambat penyerapan nutrisi, dan mengurangi nafsu makan.¹ Juga ditemukan dapat mencetuskan proliferasi sel beta dan neogenesis sel beta dari sel prekursor.^{1,16}

Exenatide diteliti dalam uji klinis fase 3 AMIGO I, II, dan III.^{17,18} Dalam ketiga uji klinis tersebut, pasien melanjutkan terapi sebelumnya (dengan *metformin* saja, *sulfonylurea* saja, atau kombinasi keduanya) ditambah *exenatide* atau plasebo. Kelompok *exenatide* menunjukkan penurunan konsentrasi *postprandial plasma glucose* (PPG) dan HbA1c yang signifikan dibandingkan kelompok plasebo. Mual merupakan efek samping yang paling umum, lebih sering di kelompok *exenatide* dibandingkan di kelompok plasebo. Tingkat hipoglikemia pada AMIGO I, yang mencakup pasien yang telah menerima *metformin*, adalah sama antara kelompok *exenatide* dan plasebo; Namun, dalam studi AMIGO III,

yang mencakup pasien yang telah menerima terapi kombinasi *sulfonylurea* dan *metformin*, kelompok 10 mcg *exenatide* mengalami peningkatan kejadian hipoglikemia (28% vs 13% kelompok plasebo). Tidak ditemukan perubahan denyut jantung, tekanan darah, dan elektrokardiogram.^{1,17,18}

Buse, dkk.¹⁹ membandingkan *exenatide* 5 mcg dua kali sehari selama 4 minggu dilanjutkan 10 mcg dua kali sehari setelahnya dengan plasebo pada pasien yang menerima insulin *glargine*. Insulin *glargine* dititrasi untuk mencapai kadar glukosa darah puasa <100 mg/dL. Studi ini menunjukkan penurunan HbA1c sebesar 1,74% dengan *exenatide* vs 1,04% dengan plasebo. Tidak ada peningkatan kejadian hipoglikemia atau penambahan berat badan yang signifikan. Serupa dengan uji AMIGO, *exenatide* dikaitkan dengan kejadian mual (41% vs 8%) dan muntah lebih banyak (18% vs 4%) dibandingkan kelompok plasebo.¹⁹

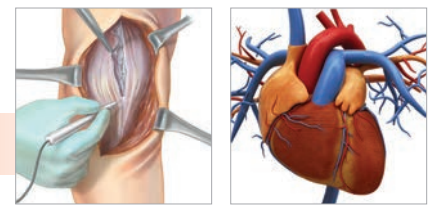
Exenatide ER

Exenatide extended-release (ER) injeksi 2 mg sekali seminggu disetujui FDA pada tahun 2012 sebagai terapi tambahan atau monoterapi pada pasien DMT2.¹ *Exenatide ER* mencapai tingkat terapeutik setelah 2 minggu dan setelah 6 minggu mencapai konsentrasi maksimum yang lebih tinggi daripada yang dicapai dengan injeksi tunggal *exenatide* 10 mcg.^{1,20}

Exenatide ER diteliti dalam uji klinis fase 3 DURATION 1 hingga 6.^{1,21-28} Uji DURATION 1 dan 5 membandingkan *exenatide* dua kali sehari dengan *exenatide ER*, menunjukkan bahwa *exenatide ER* menurunkan HbA1c lebih besar dan kontrol glukosa lebih baik dibandingkan *exenatide* dua kali sehari.²¹⁻²⁷ DURATION 2 dan 4 membandingkan *exenatide ER* dengan obat antidiabetes oral lain, termasuk *pioglitazone*, *sitagliptin*, dan *metformin*, menunjukkan efikasi yang sebanding dalam menurunkan HbA1c dan *exenatide ER* secara signifikan menurunkan berat badan.^{22,24}

Exenatide dikaitkan dengan peningkatan efek samping gastrointestinal (GI), termasuk mual, muntah, dan diare.^{1,22-28} Kejadian mual paling menonjol selama beberapa minggu pertama terapi dan diminimalkan dengan titrasi dosis bertahap. Dalam DURATION 2 dan 4, tidak ada perbedaan signifikan tingkat hipoglikemia antara *exenatide ER* dan *metformin*, *pioglitazone*, atau *sitagliptin*.^{22,24} DURATION-3 menunjukkan kejadian hipoglikemik di *exenatide ER* 3 kali lebih sedikit dibandingkan di kelompok insulin *glargine*.²³

Pruritus ringan pada lokasi injeksi timbul lebih sering dengan *exenatide ER*, tetapi mereda seiring berlanjutnya pengobatan. Meskipun ada kekhawatiran adanya hubungan *exenatide* dan GLP-1 *receptor agonist* lain dengan peningkatan risiko pankreatitis, hal ini tidak ditemukan dalam uji DURATION.^{1,20-28}



Liraglutide

Liraglutide adalah GLP-1 *receptor agonist* kedua yang disetujui FDA pada tahun 2009 untuk pengobatan diabetes tipe 2.^{1,29} Pada *Liraglutide Effect and Action in Diabetes* (LEAD) yang terdiri dari 6 uji klinis fase 3, *liraglutide* dikaitkan dengan penurunan signifikan kadar HbA1c, tekanan darah, glukosa plasma puasa (*fasting plasma glucose*/FPG), dan kadar PPG.³⁰⁻³⁶ *Liraglutide* lebih unggul daripada insulin *glargine* dan *exenatide* dua kali sehari dalam menurunkan HbA1c. Penurunan berat badan serupa antara kelompok *liraglutide* dan *exenatide*, penurunan berat badan lebih besar terlihat dengan *liraglutide* dibandingkan dengan insulin *glargine*.^{1,30-36}

Uji klinis LEAD³⁰⁻³⁶ menunjukkan *liraglutide* memiliki risiko rendah hipoglikemia dan secara signifikan lebih rendah dibandingkan *sulfonylurea* atau *exenatide* dua kali sehari. Seperti *exenatide*, *liraglutide* dikaitkan dengan peningkatan efek samping GI, termasuk mual dan muntah, umumnya ringan dan sementara. Secara umum, efek samping GI dapat dikelola dengan memulai dari dosis *liraglutide* yang lebih rendah dan kemudian secara bertahap ditingkatkan. *Liraglutide* terkait dengan pembentukan antibodi yang lebih rendah daripada *exenatide*, mungkin karena urutan asam amino yang lebih mirip (97%) dengan GLP-1 manusia.^{1,30-36}

Terdapat beberapa laporan kasus pankreatitis terkait *liraglutide*. Studi pada tikus menunjukkan bahwa *liraglutide* menginduksi proliferasi sel C, karsinoma, dan adenoma tiroid meduler melalui aktivasi GLP-1 *receptor agonist* serta pelepasan kalsitonin, namun pola ini tidak terlihat pada manusia. Studi tindak lanjut tidak meyakinkan hubungan sebab-akibat antara *liraglutide* dan pankreatitis, karena pasien DMT2 sudah mengalami peningkatan risiko 3 kali lipat untuk pankreatitis.³⁷ Dalam uji klinis LEADER, terapi *liraglutide* selama 3,5 tahun dikaitkan dengan penurunan gangguan kardiovaskuler sebesar 23%, penurunan mortalitas kardiovaskuler sebesar 22%, dan penurunan tingkat mortalitas akibat semua penyebab sebesar 15%.^{1,38}

Albiglutide

Albiglutide disetujui FDA pada 2014 sebagai pengobatan tambahan diabetes.³⁹ *Albiglutide* 97% homolog dengan urutan asam amino GLP 1. Substitusi asam amino tunggal (alanin

menjadi glisin) menjadikan *albiglutide* resisten terhadap degradasi protein yang dimediasi DPP-4 sehingga menghasilkan waktu paruh yang lebih lama.^{1,39}

Albiglutide diteliti dalam uji klinis fase 3 HARMONY, yang terdiri dari 8 uji klinis.⁴⁰⁻⁴⁷ HARMONY-2 menunjukkan keunggulan monoterapi *albiglutide* bersama diet dan olahraga dalam kontrol glikemik.⁴¹ Dalam HARMONY-3, terapi *add-on albiglutide* sekali tiap minggu non-inferior dengan *sitagliptin* sekali sehari dan *glimepiride* sekali sehari dalam menurunkan kadar HbA1c pada pasien yang tidak terkontrol dengan *metformin* saja.⁴² Uji HARMONY-4 dan -6 menunjukkan bahwa *albiglutide* non-inferior dengan terapi insulin pada pasien yang tidak terkontrol dengan terapi antidiabetes oral.^{43,45} Namun, uji HARMONY-5 menunjukkan *albiglutide* lebih inferior dibanding *pioglitazone* dalam penurunan HbA1c.⁴⁴ Uji HARMONY-8 mengungkapkan bahwa *albiglutide* lebih superior daripada *sitagliptin* pada pasien dengan dan tanpa gangguan ginjal.⁴⁷

Penggunaan *albiglutide* menghasilkan penurunan berat badan yang lebih besar dalam semua uji klinis dibandingkan *sitagliptin*, *glimepiride*, *pioglitazone*, dan terapi insulin, meskipun ditemukan lebih banyak efek samping GI. Di semua uji klinis tidak ada perbedaan signifikan dalam insidens hipoglikemia, kecuali pada pasien dengan gangguan ginjal yang menggunakan *albiglutide* dan *sulfonylurea*.^{1,40-47}

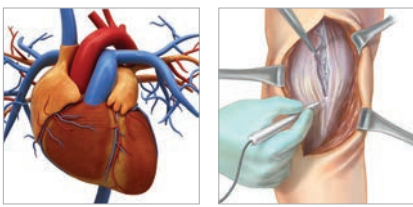
Dulaglutide

Dulaglutide disetujui FDA pada tahun 2014 sebagai terapi tambahan bersama diet dan olahraga untuk meningkatkan kontrol glikemik pada pasien DMT2.⁴⁸ *Dulaglutide* terdiri dari 2 rantai peptida analog GLP-1 yang sekitar 90% homolog dengan GLP-1 manusia yang terhubung dengan rantai berat imunoglobulin (Ig) G4. Perubahan analog GLP-1 memberikan perlindungan terhadap degradasi oleh DPP-4, meningkatkan kelarutan, dan mengurangi imunogenisitas. Penambahan IgG4 meningkatkan ukuran protein, yang membantu mengurangi laju bersih ginjal, dan fragmen Fc dari IgG4 mencegah pembentukan antibodi sehingga makin mengurangi potensi sitotoksitas imunologis.^{1,48}

Dulaglutide telah diteliti dalam uji klinis fase 3 AWARD.^{1,49-55} Uji klinis ini menunjukkan bahwa dosis 1,5 mg *dulaglutide* sekali seminggu lebih baik daripada *metformin*, insulin *glargine*, dan *sitagliptin* dalam menurunkan kadar HbA1c, sedangkan dosis 0,75 mg *dulaglutide* non-inferior dengan obat-obat antidiabetes tersebut. Pasien dalam uji klinis ini mengalami penurunan berat badan yang lebih besar dengan dosis 1,5 mg dan 0,75 mg *dulaglutide* dibandingkan obat-obat antidiabetes tersebut. Pasien pengguna *dulaglutide* dan insulin secara bersamaan mengalami peningkatan berat badan lebih rendah atau penurunan berat badan secara keseluruhan dibandingkan pasien yang mendapat plasebo.^{1,49-55} Pada uji klinis AWARD-6, pasien yang mendapat *liraglutide* 1,8 mg mengalami penurunan berat badan yang lebih besar daripada mereka yang menerima *dulaglutide* 1,5 mg.⁵⁴

Serupa dengan GLP-1 *receptor agonist* lainnya, efek samping GI paling sering dilaporkan pada penggunaan *dulaglutide* mencakup mual, muntah, dan diare yang umumnya ringan hingga sedang. Insidensnya memuncak pada 2 minggu terapi dan dengan cepat menurun pada 4 minggu berikutnya.¹ Sebagian besar efek samping dilaporkan selama 2 sampai 3 hari pertama setelah dosis awal dan menurun pada dosis berikutnya. Kejadian hipoglikemia tidak umum pada pasien pengguna *dulaglutide*, dan lebih jarang dibandingkan pasien yang mendapat terapi insulin, seperti yang ditunjukkan pada AWARD-2 dan -4.⁵²⁻⁵³ Namun, uji klinis AWARD-8 menunjukkan bahwa kejadian hipoglikemik dilaporkan signifikan lebih banyak pada penggunaan *dulaglutide* bersamaan dengan *sulfonylurea* dibandingkan dengan plasebo.⁵⁵

Dalam aspek keamanan terhadap pankreas, 4 kejadian pankreatitis akut dilaporkan pada pasien pengguna *dulaglutide* selama uji klinis AWARD (3 pasien mendapat *dulaglutide* 1,5 mg dan 1 pasien mendapat dosis 0,75 mg). Didapatkan peningkatan kadar amilase dan lipase rata-rata 14% hingga 20% pada pasien yang mendapat *dulaglutide*.^{1,49-55} Namun, kejadian ini tidak dapat memprediksi pankreatitis akut. Hanya 1 kasus karsinoma tiroid meduler yang dilaporkan pada uji klinis AWARD-5, dengan catatan ini merupakan kasus yang sudah ada sebelumnya.^{1,53}



Lixisenatide

Lixisenatide disetujui oleh FDA pada Juli 2016 untuk pengobatan diabetes tipe 2 pada orang dewasa.⁵⁶ *Lixisenatide* dirancang dengan modifikasi terminal-C dengan 6 residu lisin dan delesi 1 prolin, sehingga tahan terhadap degradasi oleh DPP-4. *Lixisenatide* diekskresikan melalui ginjal dengan waktu paruh 2 hingga 4 jam. Meskipun waktu paruhnya singkat, dosis sekali sehari cukup karena afinitas pengikatan yang kuat terhadap reseptor GLP-1. Tidak ada perbedaan klinis yang relevan dalam tingkat penyerapan jika *lixisenatide* disuntikkan di perut, paha, atau lengan. Dosis 5 mcg, 10 mcg, dan 20 mcg *lixisenatide* mencapai konsentrasi puncak antara 1 dan 2 jam. Berdasarkan hasil uji praklinik bahwa pemberian GLP-1 *receptor agonist* ditambah insulin *glargine* menunjukkan efek perlindungan pada sel beta, FDA menyetujui kombinasi *lixisenatide* dengan insulin *glargine* pada November 2016.^{1,56}

Lixisenatide diteliti dalam 10 uji klinik fase 3 GETGOAL untuk menilai efikasi dan keamanannya.^{1,57-65} Dalam uji tersebut, dosis 20 mcg *lixisenatide* dipilih karena telah menunjukkan rasio efikasi/keamanan terbaik. Uji klinik fase 3 menilai *lixisenatide* dalam titrasi 1 langkah dimulai dengan dosis 10 mcg selama 2 minggu, kemudian dosis ditingkatkan menjadi 20 mcg sekali sehari secara subkutan, dan dalam titrasi 2 langkah dimulai dengan dosis 10 mcg selama 1 minggu, dosis 15 mcg selama 1 minggu, dan kemudian dosis 20 mcg. Dalam semua uji coba ini kecuali GETGOAL-M, *lixisenatide* diberikan pada pagi hari. Tidak ada perbedaan signifikan dalam efikasi dan efek samping antara pemberian titrasi 1 dan 2 langkah.^{1,57-65}

Lixisenatide unggul dalam menurunkan HbA1c, PPG, dan FPG dibandingkan plasebo sebagai monoterapi atau terapi tambahan. Dalam GETGOAL-X, *lixisenatide* non-inferior dibandingkan *exenatide* 10 mcg dua kali sehari dalam hal penurunan HbA1c. Penurunan berat badan lebih superior dengan *lixisenatide* dalam semua uji klinik, kecuali GETGOAL-M (dibandingkan plasebo). Pada GETGOAL-X, pengobatan *lixisenatide* menghasilkan penurunan rata-rata berat badan 2,8 kg dibandingkan 3,8 kg pada kelompok *exenatide*.^{1,57-65}

Seperti analog GLP-1 lainnya, ada peningkatan

efek samping GI pada *lixisenatide*, termasuk mual dan muntah, seperti yang dilaporkan dalam GETGOAL-F1, GETGOAL-S, GETGOAL-L, GETGOAL-P, dan GETGOAL-M, dengan insidens mual lebih sedikit dibandingkan dengan *exenatide*. Dalam semua uji klinik *lixisenatide* tidak dikombinasikan dengan insulin, *pioglitazone*, atau *sulfonylurea*, tidak terjadi peningkatan kejadian hipoglikemia dibandingkan plasebo. Namun, apabila dikombinasikan dengan obat-obat tersebut, kelompok *lixisenatide* menunjukkan lebih banyak peristiwa hipoglikemia.^{1,57-65}

Efek *lixisenatide* terhadap kardiovaskuler dicatat dalam uji fase 3 ELIXA.⁶⁶ Pasien pengguna *lixisenatide* tidak mengalami peningkatan efek samping kardiovaskuler pasca-sindrom koroner akut dibandingkan plasebo. Selain itu, *lixisenatide* tidak menunjukkan adanya *benefit* kardiovaskuler dibandingkan plasebo.^{1,66}

Semaglutide

Formulasi injeksi *semaglutide* disetujui FDA pada tahun 2017.^{1,67,68} Uji klinik SUSTAIN-6 menunjukkan formulasi injeksi subkutan *semaglutide* menurunkan HbA1c secara signifikan sebesar 0,7% dengan dosis 0,5 mg, dan 1% dengan dosis 1 mg, dibandingkan plasebo.⁶⁹ Pasien kelompok 0,5 mg mengalami penurunan berat badan 2,9 kg, dan kelompok 1 mg mengalami penurunan berat badan 4,3 kg. Infark miokard non-fatal terjadi pada 2,9% pasien penerima *semaglutide* dibandingkan 3,9% pasien penerima plasebo. *Stroke* non-fatal terjadi pada masing-masing 1,6% dan 2,7% pasien.⁶⁹ Tingkat mortalitas terkait kardiovaskuler sama pada kedua kelompok. Insidens nefropati baru atau yang memburuk lebih rendah pada kelompok *semaglutide* dibandingkan di kelompok plasebo, meskipun tingkat komplikasi retinopati secara signifikan lebih tinggi dengan *semaglutide*.^{1,69,70}

Semaglutide oral

Tablet *semaglutide* oral disetujui FDA pada September 2019 untuk pengobatan DMT2 dewasa bersama diet dan olahraga.^{71,72} Formulasi oral ini dikombinasikan dengan zat peningkat penyerapan SNAC (*sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate*), yang meningkatkan pH lokal; memungkinkan kelarutan lebih tinggi dan melindungi *semaglutide* dari degradasi enzimatik.^{1,73}

Efikasi dan keamanan *semaglutide* oral dalam

menurunkan kadar gula darah pada pasien DMT2 diteliti dalam beberapa uji klinik, dua di antaranya dibandingkan dengan plasebo dan beberapa di antaranya dibandingkan dengan injeksi GLP-1 lain. *Semaglutide* oral diteliti sebagai monoterapi dan dalam kombinasi dengan obat antidiabetes lainnya, termasuk *metformin*, *sulfonylurea*, penghambat SGLT-2, insulin dan *thiazolidinedione*.^{71,72}

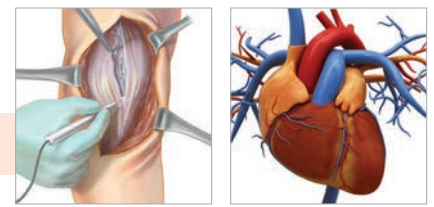
Dalam uji klinik yang terkontrol plasebo, monoterapi *semaglutide* oral menghasilkan penurunan HbA1c signifikan dibandingkan plasebo. Setelah 26 minggu, 69% pasien yang mendapat dosis 7 mg sekali sehari dan 77% pasien yang mendapat dosis 14 mg sekali sehari mengalami penurunan HbA1c menjadi kurang dari 7%, dibandingkan 31% pasien yang mendapat plasebo.⁷¹

Informasi penggunaannya mencakup peringatan potensi peningkatan risiko tumor sel tiroid dan *semaglutide* oral tidak direkomendasikan sebagai obat pilihan pertama diabetes karena relevansi yang tidak pasti dari temuan tumor sel C tiroid tikus pada manusia. Pasien dengan riwayat karsinoma tiroid meduler/ *medullary thyroid carcinoma* (MTC) atau yang memiliki riwayat keluarga mengidap MTC serta pasien dengan riwayat *multiple endocrine neoplasia syndrome type 2* (MEN 2) dikontraindikasikan.⁴ *Semaglutide* oral tidak digunakan pada pasien diabetes tipe 1 dan ketoasidosis diabetikum.^{71,72}

Semaglutide oral diminum setidaknya 30 menit sebelum makanan, minuman, atau obat oral lain pertama pada hari tersebut, dengan tidak lebih dari 4 oz (120 mL) air putih. Efek samping paling umum berupa mual (13%-34%), muntah (6%-22%), dan diare (7%-23%), penurunan nafsu makan, gangguan pencernaan dan konstipasi.^{71,72}

Perbandingan GLP-1 Receptor Agonist

Beberapa studi telah membandingkan GLP-1 *receptor agonist* secara *head-to-head*. Perbandingan *exenatide* dua kali sehari dengan *exenatide* ER sekali seminggu menunjukkan penurunan HbA1c lebih besar secara signifikan dengan *exenatide* ER dengan perbedaan 0,7%. Tingkat kejadian efek samping serupa, namun reaksi di lokasi suntikan lebih umum pada *exenatide* ER.²² Dalam uji DURATION-6, *liraglutide* 1,8 mg sekali sehari menghasilkan penurunan



HbA1c dan penurunan berat badan lebih besar dibandingkan *exenatide* ER 2 mg sekali seminggu, meskipun efek samping GI terjadi lebih sering pada *liraglutide*.²⁸

Dalam uji LEAD-6, *liraglutide* 1,8 mg secara signifikan menurunkan HbA1c lebih besar (perbedaan 0,33%) dengan efek samping lebih minimal, termasuk hipoglikemia, dibandingkan *exenatide* 10 mcg dua kali sehari.³⁶ HARMONY-7 menunjukkan pengurangan HbA1c lebih besar dengan *liraglutide* 1,8 mg (perbedaan 0,21%; non-inferior) dibandingkan *albiglutide* 50 mg sekali seminggu.⁴⁶ Reaksi di lokasi injeksi lebih banyak pada *albiglutide* (perbedaan 7,5%), tetapi lebih banyak kejadian efek samping GI dengan *liraglutide* (perbedaan 13,1%).⁴⁶

AWARD-6 menunjukkan pengurangan HbA1c lebih besar dengan *dulaglutide* 1,5 mg sekali seminggu (perbedaan -0,06%; non-inferior), meskipun *liraglutide* menurunkan berat badan lebih besar secara signifikan (perbedaan, 0,71 kg) dibandingkan *liraglutide* 1,8 mg. Tidak ada perbedaan signifikan terkait profil efek samping dalam penelitian ini.⁵⁴ Uji GETGOAL-X membandingkan *lixisenatide* 20 mcg dengan *exenatide* 10 mcg dua kali sehari menunjukkan pengurangan HbA1c yang serupa, terdapat lebih sedikit kejadian hipoglikemia dan mual dengan *lixisenatide*.⁶⁴

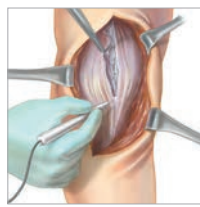
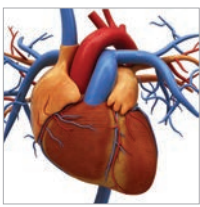
SIMPULAN

GLP-1 *receptor agonist* merupakan pilihan untuk pengobatan DMT2 baik sebagai terapi tambahan maupun monoterapi. Uji klinik

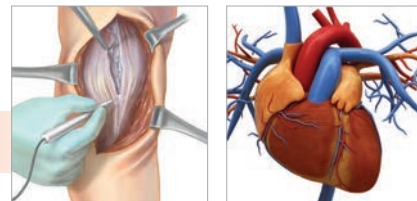
mendukung penggunaan GLP-1 *receptor agonist*, khususnya bagi pasien komorbid berat badan berlebih atau obesitas, penyakit kardiovaskuler atau penyakit ginjal, atau berisiko tinggi hipoglikemia. Uji klinik menunjukkan keunggulan GLP-1 *receptor agonist* dibandingkan obat antidiabetes lain dalam hal penurunan HbA1c, penurunan tekanan darah, dan penurunan berat badan, risiko hipoglikemia lebih rendah. Meskipun terdapat beberapa perbedaan signifikan di antara berbagai jenis GLP-1 *receptor agonist*, efikasi masing-masing obat umumnya sebanding. Pemilihan jenis GLP-1 *receptor agonist* tergantung kondisi dan persetujuan pasien, efek samping, dan biaya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tran KL, Park YI, Pandya S, Muliylil NJ, Jensen BD, Huynh K, et al. Overview of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Am Health Drug Benefits* 2017;10(4):178–88.
2. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of diabetes and its burden in the United States [Internet]. 2014 [cited 2019 October 2]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-glp-1-treatment-type-2-diabetes> www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2017. *Diabetes Care*. 2017;40(suppl 1):1-135.
4. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36:1033-46.
5. Byrne MM, Sturis J, Sobel RJ, Polonsky KS. Elevated plasma glucose 2 h postchallenge predicts defects in beta-cell function. *Am J Physiol*. 1996;270(4 pt 1):572-9.
6. Bergstrom RW, Wahl PW, Leonetti DL, Fujimoto WY. Association of fasting glucose levels with a delayed secretion of insulin after oral glucose in subjects with glucose intolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:1447-53.
7. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29:46-52.
8. Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. *Diabetologia*. 2002;45:1111-9.
9. Exenatide injectable solution. Medscape [Internet]. 2019 [cited 2019 October 10]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/byetta-exenatide-injectable-solution-342892>
10. Exenatide injectable suspension. Medscape [Internet]. 2019 [cited 2019 October 10]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/bydureon-bcise-bydureon-exenatide-injectable-suspension-999717>
11. Liraglutide injectable suspension. Medscape [Internet]. 2019 [cited 2019 October 10]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/victoza-saxenda-liraglutide-999449>
12. Lixisenatide. Medscape [Internet]. 2019 [cited 2019 October 10]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/adlyxin-lixisenatide-1000059>
13. Albiglutide injectable suspension. Medscape [Internet]. 2019 [cited 2019 October 10]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/tanzeum-albiglutide-999914>
14. Dulaglutide injectable suspension. Medscape [Internet]. 2019 [cited 2019 October 10]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/trulicity-dulaglutide-999965>
15. Semaglutide. Medscape [Internet]. 2019 [cited 2019 October 10]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/ozempic-rybelsus-semaglutide-1000174#0>
16. Chakraborti CK. A new promising antidiabetic agent. *Indian J Pharm Sci*. 2010;72(1):1–11. doi: 10.4103/0250-474X.62228
17. Coleman CI, Gyskiewicz KA. Exenatide: A novel incretin mimetic hormone for the treatment of type 2 diabetes. *Formulary*. 2005;40:86-90.
18. Jose B, Tahrani AA, Piya MK, Barnett AH. Exenatide once weekly: Clinical outcomes and patient satisfaction. *Patient Prefer Adherence*. 2010;4:313-24.
19. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AYM, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2011;154:103-12.
20. Bydureon (exenatide extended-release) for injectable suspension [prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals; 2015.
21. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, Kim T, Walsh B, Hu H, et al; for the DURATION-1 Study Group. DURATION-1: Exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care*. 2010;33:1255-61.
22. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al; for the DURATION-1 Study Group.
23. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: A randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2008;372:1240-50.
24. Wysham C, Bergenstal R, Malloy J, Yan P, Walsh B, Malone J, et al. DURATION-2: Efficacy and safety of switching from maximum daily sitagliptin or pioglitazone to once-weekly exenatide. *Diabet Med*. 2011;28:705-14.



25. Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, Stranks S, Han J, Malloy J, et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:464-73. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:13.
26. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, Gonzalez JG, Chan M, et al; for the DURATION-4 Study Group. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): A 26-week double blind study. *Diabetes Care.* 2012;35:252-8.
27. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, et al. DURATION-5: Exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1301-10.
28. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WHH, Shenouda SK, Heilmann CR, 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.
29. Harder H, Nielsen L, Tu DT, Astrup A. The effect of liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, on glycemic control, body composition, and 24-h energy expenditure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:1915-21
30. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WMW, Kamaruddin NA, Strand J, et al; for the LEAD-1 SU Study Group. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med.* 2009;26:268-78.
31. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al; for the LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diabetes Care.* 2009;32:84-90.
32. Garber A, Henry R, Ratner R, et al; for the LEAD-3 (Mono) Study Group.
33. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet.* 2009;373:473-81.
34. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al; for the LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care.* 2009;32:1224-30.
35. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al; for the Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): A randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2009;52:2046-55.
36. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al; for the LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: A 26-week randomised, parallel-group, multinational, open label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009;374:39-47.
37. Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2009;31:2472-88.
38. Thompson PL, Davis TM. Cardiovascular effects of glucose-lowering therapies for type 2 diabetes: new drugs in perspective. *Clin Ther.* 2017;39:1012-25
39. Tanzeum (albiglutide) for injection [prescribing information]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2016.
40. Reusch J, Stewart MW, Perkins CM, Cirkel DT, Ye J, Perry CR, et al. Efficacy and safety of once weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 1 trial): 52-week primary endpoint results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled on pioglitazone, with or without metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:1257-64.
41. Nauck MA, Stewart MW, Perkins C, Jones-Leone A, Yang F, Perry C, et al. Efficacy and safety of once weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetologia.* 2016;59:266-74.
42. Ahrén B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al; for the HARMONY 3 Study Group. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care.* 2014;37:2141-8.
43. Weissman PN, Carr MC, Ye J, Cirkel DT, Stewart M, Perry C, et al. HARMONY 4: Randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. *Diabetologia.* 2014;57:2475-84.
44. Home PD, Shamanna P, Stewart M, Yang F, Miller M, Carr MC. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:179-87.
45. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, Ratner RE, Ahren B, Chow FCC, et al; for the HARMONY 6 Study Group. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: A comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes Care.* 2014;37:2317-25.
46. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, et al; for the HARMONY 7 Study Group. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): A randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:289-97.
47. Leiter LA, Carr MC, Stewart M, Jones-Leone A, Scott R, Yang F, et al. Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes and renal impairment: A randomized phase III study. *Diabetes Care* 2014;37(10):2723-30.
48. Trulicity (dulaglutide) injection [prescribing information]. Indianapolis, IN: Eli Lilly; February 2017.
49. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, 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.
50. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. 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;38:2241-9.
51. Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care.* 2014;37:2168-76.
52. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrback JL, 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;385:2057-66.
53. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivaneck Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care.* 2014;37:2149-58.



54. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, Gonzalez JGG, Atisso C, Sealls W, et al. *Lancet*. 2014;384:1349-57.
55. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, Pintilei E, Fahrbach JL, Jiang HH, et al. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:475-82.
56. Adlyxin (lixisenatide) injection [prescribing information]. Bridgewater, NJ: sanofi-aventis US; 2016.
57. Seino Y, Yabe D, Takami A, Niemoeller E, Takagi H. Long-term safety of once-daily lixisenatide in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: GetGoal-Mono-Japan. *J Diabetes Complications*. 2015;29:1304-9.
58. Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, Boka G, Miossec P, Gerich JE, et al; for the EFC6018 GetGoal-Mono Study Investigators. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care*. 2012;35:1225-31.
59. Bolli GB, Munteanu M, Dotsenko S, Niemoeller E, Boka G, Wu Y, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1). *Diabet Med*. 2014;31:176-84.
60. Onishi Y, Niemoeller E, Ikeda Y, Takagi H, Yabe D, Seino Y. Efficacy and safety of lixisenatide in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea with or without metformin: subanalysis of GetGoal-S. *J Diabetes Investig*. 2015;6:201-9.
61. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: A 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care*. 2013; 36:2489-96.
62. Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, Guo H, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:1000-7.
63. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A; for the EFC10887 GETGOAL-
64. L Asia Study Investigators. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of the once-daily glp-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:910-7.
65. Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, 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.
66. Yu Pan C, Han P, Liu X, Yan S, Feng P, Zhou Z, et al. Lixisenatide treatment improves glycaemic control in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin with or without sulfonylurea: A randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (GetGoal-M-Asia). *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30:726-35.
67. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al; for the ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247-57.
68. Novo Nordisk. Novo Nordisk files for regulatory approval of once-weekly semaglutide with the FDA for the treatment of type 2 diabetes. Press release [Internet]. 2016 December 5 [cited 2017 May 18]. Available from: <http://press.novonordisk-us.com/2016-12-05-Novo-Nordisk-Files-for-Regulatory-Approval-of-Once-Weekly-Semaglutide-with-the-FDAfor-the-Treatment-of-Type-2-Diabetes>.
69. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem*. 2015;58:7370-80.
70. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al; for the SUSTAIN-6 Investigators.
71. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-44.
72. US Food and Drug Administration. FDA approves first oral GLP-1 treatment for type 2 diabetes [Internet]. 2019 [cited 2019 October 2]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-glp-1-treatment-type-2-diabetes>
73. US Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: RYBELSUS [Internet]. 2019 [cited 2019 October 2]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/213051s000lbl.pdf
74. Davies M, Jabbour S, Pieber TR, Rosenstock J, Hartof-Nielsen ML, Hansen OKH, et al. Robust dose-dependent glucose lowering and body weight (BW) reductions with the novel oral formulation of semaglutide in patients with early type 2 diabetes (T2D). *Endocr Rev*. 2016; 37(2 suppl):Abstract OR15-3.