

Orální semaglutid – Rybelsus®, první agonista GLP-1 receptoru pro perorální použití v klinické praxi

David Karásek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, LF UP a FN Olomouc

Glucagon like peptide-1 receptoroví agonisté (GLP-1 RA) jsou účinná antidiabetika spojená s významným poklesem hmotnosti a minimálním rizikem hypoglykemie. Semaglutid patří mezi GLP-1 RA s prokázaným kardiovaskulárním benefitem. V současné době je k dispozici také v perorální formě, která je vhodná především k léčbě iniciační fáze diabetu 2. typu. Nicméně bývá účinný i při pozdějším zahájení terapie, a to u různých populací diabetiků. Studie PIONEER 6 prokázala kardiovaskulární bezpečnost orálního semaglutidu, jeho podávání bylo provázeno signifikantní redukcí kardiovaskulární i celkové mortality.

Klíčová slova: diabetes 2. typu, orální semaglutid, glykovaný hemoglobin, kardiovaskulární benefit.

Oral semaglutide – Rybelsus®, the first GLP-1 receptor agonist for oral use in clinical practice

Glucagon like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) are potent antidiabetic drugs associated with significant weight loss and minimal risk of hypoglycemia. Semaglutide is a GLP-1 RA with a proven cardiovascular benefit. It is currently also available in oral form, which is especially suitable for the treatment of the initial phase of type 2 diabetes. However, it is also effective at later initiation of therapy, in different diabetic populations. The PIONEER 6 trial demonstrated cardiovascular safety of oral semaglutide, its administration was accompanied by a significant reduction in cardiovascular and overall mortality.

Key words: type 2 diabetes, oral semaglutide, glycated hemoglobin, cardiovascular benefit.

Úvod

Glucagon like peptide-1 (GLP-1) receptoroví agonisté (RA) představují moderní léčbu diabetu mellitu (DM) 2. typu, která je spojena s efektivní glykemickou kontrolou, minimálním rizikem hypoglykemie, poklesem hmotnosti a u některých preparátů také s redukcí kardiovaskulárního (KV) rizika nemocných. Podle současných doporučení ADA/EASD by měly být u diabetiků 2. typu s přítomným aterosklerotickým KV onemocněním nebo u jedinců s vysokým rizikem takového onemocnění po zahájení léčby metforminem přidány GLP-1 RA s prokázaným KV účinkem. Mezi ně se řadí liraglutid, dulaglutid a semaglutid. Zahájení této léčby (obdobně jako alternativní zařazení gliflozinů s prokázaným KV benefitem) má být nezávislé na podávání metforminu a kompenzaci diabetu, neboť snižuje KV riziko bez ohledu na glykemickou kontrolu (1).

Rybelsus®, GLP-1 RA pro perorální podání

Doposud bylo určitou nevýhodou GLP-1 RA, že se mohly aplikovat pouze parenterálně (subkutánně), což v některých případech vedlo k oddálení zahájení této léčby či k jejímu úplnému odmítnutí. Rybelsus® je první perorální GLP-1 RA, který se v roce 2021 dostal do běžné klinické praxe. Jeho účinnou látkou je semaglutid, což je menší protein, který jeví asi 94% sekvenční homologii s nativním GLP-1 a který byl již dříve dostupný pro subkutánní aplikaci jako lék Ozempic®. Aby se při perorálním podání předešlo jeho degradaci proteolytickými enzymy v gastrointestinálním traktu, byl semaglutid doplněn o enhancer – sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino)kaprylát (SNAC). Jde o derivát mastné kyseliny, který brání rozložení účinné látky díky lokálnímu zvýšení a udržení pH, čímž se snižuje aktivita proteolytických enzymů. Také se zvyšuje rozpustnost semaglutidu, což akceleroje jeho mezibuněčný

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. David Karásek, Ph.D., david.karasek@fnol.cz

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2022;68(2):89-95

Článek přijat redakcí: 10. 11. 2021

Článek přijat po recenzích: 22. 2. 2022

přenos přes epitel žaludeční sliznice do systémové cirkulace (2). Účinek SNAC je časově omezen, závislý na koncentraci a je plně reverzibilní. Tento unikátní efekt a dlouhý biologický poločas semaglutidu pomáhá udržovat jeho stabilní systémovou koncentraci. Aby se variabilita absorpce co nejvíce snížila, měly by se tablety podávat samostatně ráno na lačno, zapít přibližně 120 ml vody a následně by měli nemocní alespoň 30 minut počkat, než začnou pít, jíst či brát jinou perorální medikaci.

Z farmakologického pohledu je důležité, že porucha renálních nebo jaterních funkcí nemá klinicky významný efekt na farmakokinetiku orálního semaglutidu (3, 4). Stejně tak přítomnost onemocnění horní části gastrointestinálního traktu (refluxní choroba, chronická gastritida) významně neovlivnila jeho vstřebávání a plazmatické koncentrace byly podobné jako u zdravých jedinců (5). Léčba blokátorem protonové pumpy omeprazolem vedla jen k nevýznamnému zvýšení absorpce orálního semaglutidu, což se nepovažuje za klinicky relevantní a není tedy nutná úprava dávkování (6). Společné podávání orálního semaglutidu spolu s levotyroxinem bylo provázeno mírným nárůstem hladin volného tyroxinu (7), a proto se v tomto případě doporučuje zvážit jejich monitorování (2). Je možné také zvážit časové úpravy dávkování obou preparátů, vzhledem k dlouhému poločasu tyroxinu se nabízí jej aplikovat v jinou denní dobu.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky orálně podávaného semaglutidu patří (podobně jako u ostatních GLP-1 RA) gastrointestinální poruchy, včetně nauzey, průjmu a zvracení. Jsou většinou mírné nebo středně závažné a mají krátkou dobu trvání. K přerušení léčby vedly jen u 4 % pacientů (2). Snášenlivost lze zlepšit pozvolným zvyšováním dávek léků. Postupně tak dochází k toleranci gastrointestinálních potíží. Při použití semaglutidu s jinými perorálními antidiabetiky se zvyšuje riziko hypoglykemie. Závažná hypoglykemie byla pozorována zejména při podávání v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem. Vzácně byla hlášena akutní pankreatitida (< 0,1 %) či anafylaktická reakce.

Během fáze 2 klinického testování byly u pacientů s diabetem 2. typu zkoušeny různé dávky orálního semaglutidu (2). Léčba ved-

la k poklesu glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), který byl závislý na množství podávané látky (během 26 týdnů poklesl HbA_{1c} o 0,7 % až o 1,9 % versus o 0,3 % při podávání placeba) (8). Na základě optimálního poměru benefit / nežádoucí účinky byly pak vybrány tři dávky semaglutidu (3 mg, 7 mg a 14 mg/den) pro další testování v klinickém programu fáze 3. Ten byl pojmenován akronymem PIONEER (Peptide InnOvation for Early diabEtes tReatment).

Klinický program PIONEER

Klinický program PIONEER představuje soubor deseti klinických studií, ve kterých byla testována účinnost a bezpečnost orálního semaglutidu vůči placebu či komparátorům, tzn. jiným antidiabetikům u různých skupin nemocných s DM 2. typu – viz obrázek 1. Byly zastoupeny populace diabetiků v časně i pokročilé fázi choroby, nemocní se specifickými komplikacemi či zařazení jedinci pocházející pouze z japonské populace, neboť u asiátů ve srovnání s ostatními etniky bývá odlišný (často větší) účinek GLP-1 RA na pokles HbA_{1c} (9). Studie měly různý počet účastníků, největší zastoupení mělo klinické hodnocení PIONEER 6, které testovalo KV bezpečnost přípravku – viz dále.

Vliv orálního semaglutidu na pokles HbA_{1c} ve vybraných studiích vůči placebu, resp. vůči jiným komparátorům ukazuje obrázek 2. Je patrné, že větší redukce bylo dosaženo při vyšším dávkování, přičemž největší pokles byl zaznamenán u nemocných v časně fázi diabetu (PIONEER 1) (10). Ovšem i u nemocných v pozdějších fázích onemocnění, již léčených inzulinem (PIONEER 8) (11), či u jedinců se středně závažnou poruchou funkce ledvin (PIONEER 5) (12) byl zaznamenán významný efekt léčby. Orální semaglutid byl superiorní v redukci HbA_{1c} vůči sitagliptinu (PIONEER 3 a 7) (13, 14) i empagliflozinu (PIONEER 2) (15) a byl non-inferiorní vůči liraglutidu (PIONEER 4) (16). V porovnání s placebem (PIONEER 1, 5, 6, 8) (10, 11, 12, 17) i ve srovnání se sitagliptinem (PIONEER 3 a 7) (13, 14) a dokonce i s liraglutidem (PIONEER 4) (16) signifikantně více snížil tělesnou hmotnost nemocných – viz obrázek 3. Celkově byl přípravek dobře snášen, s obdobným bezpečnostním profilem jako

Obr. 1. Klinický program PIONEER (Peptide InnOvation for Early diabEtes tReatment) (2)

Dieta a režimová opatření	PAD	Inzulin	Japonská populace
PIONEER 1	PIONEER 2	PIONEER 8	PIONEER 9
vs placebo (dieta a režimová opatření) n=703, 26 týdnů	vs SGLT2i (Empa) (Met) n=822, 52 týdnů	vs placebo (inzulín ± Met) n=731, 52 týdnů	vs GLP-1RA (Lira)/placebo (dieta a režimová opatření) n=243, 52 týdnů
	PIONEER 3	Zvláštní populace	PIONEER 10
	vs DPP-4i (Sita) (1–2 PAD: Met ± SU) n=1864, 78 týdnů	PIONEER 5	vs GLP-1RA (Dula) (1 PAD: SU/TZD/ α-GI/SGLT2i) n=458, 52 týdnů
	PIONEER 4	vs placebo (středně těžká porucha funkce ledvin Met ± SU, inzulín) n=324, 26 týdnů	
	vs GLP-1RA (Lira)/placebo (1–2 PAD: Met ± SGLT2i) n=711, 52 týdnů	PIONEER 6	
	PIONEER 7	vs placebo (studie KV bezpečnosti, Met ± SGLT2i, ± inzulín) n=3184, >122 MACE	
	flexibilní dávkování vs DPP-4i (Sita) (1–2 PAD: Met, ± SU, TZD, SGLT2i) n=504, 52+52 týdnů		

SGLT2i – inhibitory sodíko-glukózového kontransportéru typu 2 (glifloziny), DPP-4i – inhibitory dipeptidylpeptidázy typu 4 (gliptiny), GLP-1RA – glucagon like peptide-1 receptorový agonisté, Empa – empagliflozin, Sita – sitagliptin, Lira – liraglutid, Dula – dulaglutid, Met – metformin, SU – deriváty sulfonylurey, TZD – thiazolidindiony, PAD – perorální antidiabetika, α-GI – inhibitory alfa-glukosidázy

Inzerce

Inzerce

se setkáváme při terapii ostatními GLP-1 RA. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla nauzea lehkého až středního stupně (2).

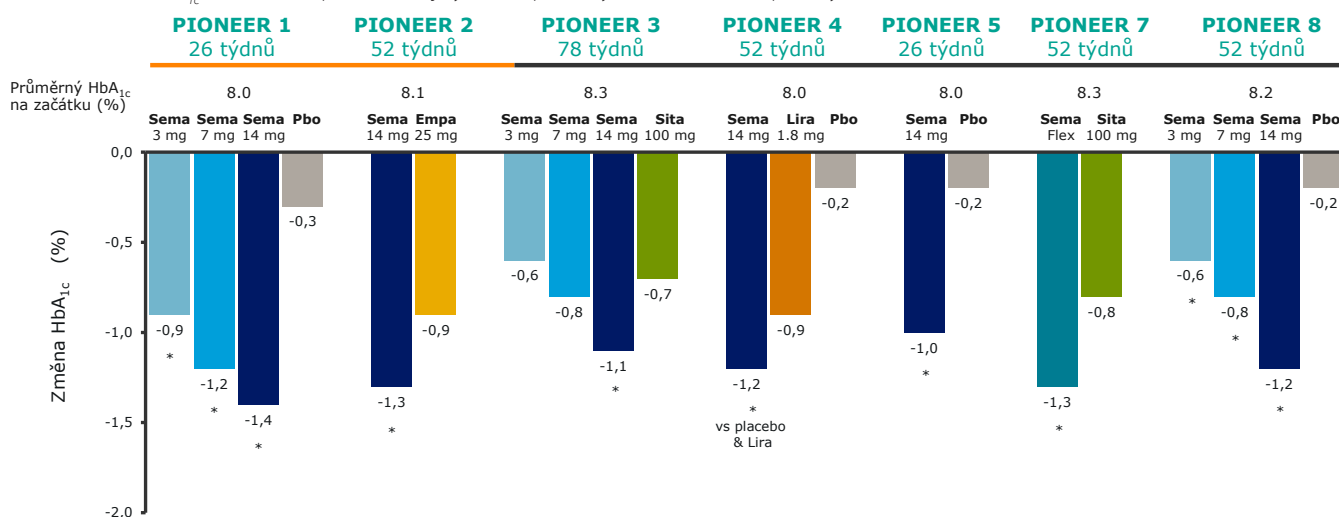
Studie PIONEER 6

Kardiovaskulární bezpečnost orálního semaglutidu byla testována v klinickém hodnocení PIONEER 6 (16). Do studie bylo zařazeno celkem 3 183 nemocných s diabetem 2. typu, kteří byli starší ≥ 50 let a měli přítomné KV onemocnění nebo chronické onemocnění ledvin či byli starší ≥ 60 let a měli přítomny další KV rizikové faktory. Účastníci byli randomizováni 1 : 1, aktivně léčená skupina brala denně 14 mg orálního semaglutidu, kontrolní skupina placebo. Studie byla designována jako non-inferiorní, „event-driven“, tzn. že byla ukončena po dosažení určitého počtu (≥ 122) definovaných hlavních KV příhod (MACE – úmrtí z KV příčin, nefatálních infarktů myokardu, nebo nefatálních cévních mozkových příhod). Během trvání studie došlo v aktivně léčené skupině k 21% redukci hlavních KV příhod ve srovnání s placebem, což při daném počtu příhod prokázalo non-inferiorní efekt, superiorita

dokumentovaná nebyla. Při analýze jednotlivých komponent MACE byl zjištěn statisticky významný pokles úmrtí z KV příčin (redukce relativního rizika, RR o 51 %), což vedlo také k významnému snížení celkového počtu úmrtí (redukce RR o 49 %). Studie PIONEER 6 tedy prokázala KV bezpečnost orálního semaglutidu, jeho podávání bylo provázeno signifikantní redukcí KV i celkové mortality.

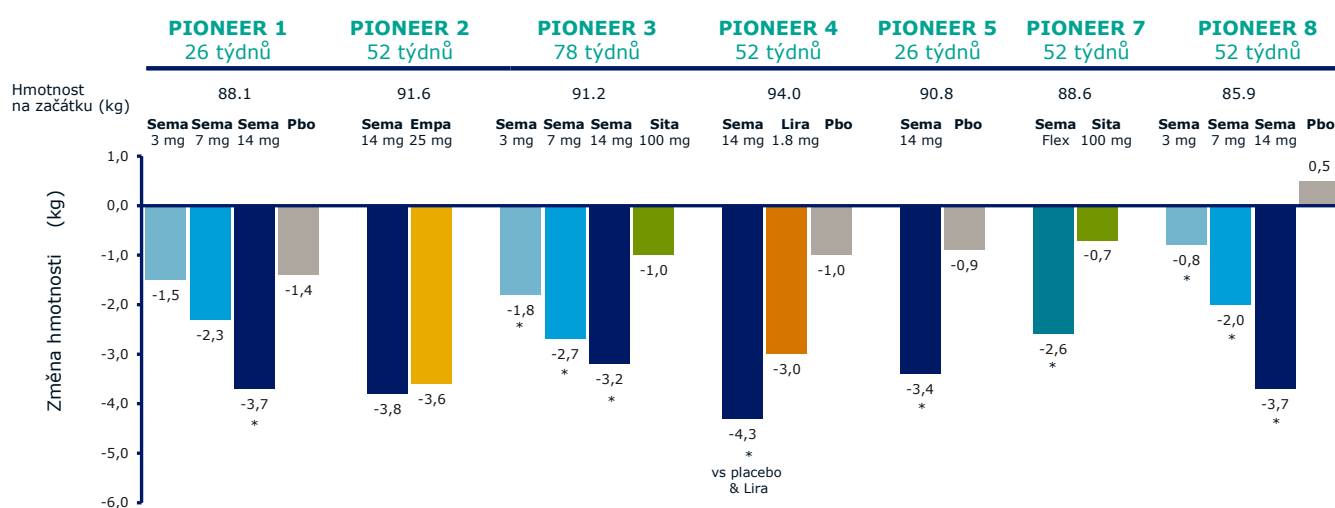
Statisticky významný pokles hlavních KV příhod (a to o 26 %) byl dokumentován ve studii SUSTAIN 6 při léčbě subkutánním semaglutidem (18). Tato studie byla nejen „event-driven“, ale také „time-driven“, takže sledovala nemocné po delší dobu. Navíc šlo o něco rizikovější populaci, o čemž svědčí vyšší incidence MACE při srovnání placebových větví obou studií. Ve studii SUSTAIN 6 byl proto zaznamenán celkově větší počet hlavních KV příhod, což pak umožnilo i průkaz superiority semaglutidu v redukcí tohoto primárního cíle. Dá se tak předpokládat, že pokud by bylo dosaženo stejného počtu MACE i ve studii PIONEER 6, byl by pokles hlavních KV příhod nejspíš podobný. Nyní probíhá větší KV studie s orálním semaglutidem (SOUL, kde má být zařazeno

Obr. 2. Redukce HbA_{1c} ve srovnání s placebem a jinými komparátory na konci léčebné periody (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17)



HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin podle DCCT, Sema – semaglutid, Pbo – placebo, Empa – empagliflozin, Sita – sitagliptin, Lira – Liraglutid, Flex – flexibilní dávkování

Obr. 3. Redukce hmotnosti ve srovnání s placebem a jinými komparátory na konci léčebné periody (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17)



Sema – semaglutid, Pbo – placebo, Empa – empagliflozin, Sita – sitagliptin, Lira – Liraglutid

9 642 účastníků), která je již designovaná jako superiorní a která by u nemocných s DM 2. typu měla přinést další informace o efektu tohoto léku na výskyt hlavních KV příhod. Nicméně již současná doporučení z hlediska účinku semaglutidu na redukci KV rizika nerozlišují mezi subkutánní a perorální formou a berou jej jako jednoho z reprezentantů GLP-1 RA, u kterých je jednoznačně prokázán KV benefit (1).

GLP-1 RA jako optimální lék pro včasné zahájení léčby DM 2. typu

U většiny diabetiků 2. typu je dysfunkce inkretinového systému projevující se nedostatečným vzestupem hladin GLP-1 po příjmu potravy patrná již v časných fázích onemocnění (19). Podávání GLP-1 RA kromě významného zlepšení kompenzace diabetu působí protektivně na beta-buňky Langerhansových ostrůvků, je provázeno poklesem hmotnosti a spojeno s minimálním rizikem hypoglykemie. Jedná se tedy o účinnou, z hlediska patofyziologie racionální a komplexní léčbu diabetu 2. typu, která navíc může působit preventivně z hlediska cévních komplikací. Aterosklerotický proces probíhá řadu let asymptoticky a na jeho počátku je expozice nepostižené cévní stěny rizikovým faktorům. Již v této fázi mohou GLP-1 RA bránit svým účinkem rozvoji aterosklerózy. Nejen že ovlivní hyperglykémii, vedou také k poklesu krevního tlaku, viscerální obezity a chronického zánětu, ale též příznivě upraví lipidové spektrum. Předpokládá se jejich přímý pozitivní vliv na cévní stěnu, kde zlepšují funkci endotelu (zvyšují produkci NO, snižují expresi adhezivních molekul, působí antitromboticky), inhibují proliferaci buněk hladkého svalstva, potlačují lokální zánět a brání kumulaci lipidů (20). Experimentálně bylo u myši prokázáno, že liraglutid i semaglutid potlačují expresi genů, které jsou zapojeny do patogeneze aterosklerózy: řídí zánětlivou infiltraci cévní stěny, metabolismus cholesterolu, tvorbu extracelulární matrix aterosklerotických plátů, nebo mají vliv na jejich prokrvácení (21).

V současné době máme k dispozici dvě skupiny léků s prokázaným efektem na pokles KV rizika diabetiků 2. typu, a to GLP-1 RA a glifloziny (1). Pro včasné zahájení terapie GLP-1 RA by mohly svědčit klinická data, jež dokládají KV benefit některých GLP-1 RA i u vysoce rizikových nemocných v primární prevenci (22). Jejich dřívější podávání podporují i výše uvedené skutečnosti a především fakt, že GLP-1 RA snižují KV riziko zejména přímým antiaterosklerotickým účinkem. Víme, že esenciálním rizikovým faktorem aterosklerózy je dyslipidemie. Existují důkazy, že p. o. semaglutid ve srovnání s placebem signifikantně snižuje

hladiny celkového, LDL-cholesterolu, triglyceridů (TG), lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) a apolipoproteinu B48 (apoB48) na lačno, a hlavně významně redukuje postprandiální vzestup TG, VLDL a apoB48 (23). Podobný účinek na lačné koncentrace lipidů byl zaznamenán i v některých studiích klinického programu PIONEER (10, 13, 15, 16, 17). A stejný efekt na postprandiální změny lipidů (TG, VLDL a apoB48) měl i s.c. podávaný semaglutid u obézních jedinců (24). Předpokládá se, že zejména redukce postprandiální hyperlipidemie představuje důležitý faktor KV preventivního účinku GLP-1 RA (25). Data ze studie PIONEER 2 navíc dokládají, že orální semaglutid vedl k signifikantně většímu poklesu hladin CRP a větší redukci obvodu pasu než empagliflozin (15), což ukazuje na větší míru ovlivnění prozánětlivých rizikových faktorů aterosklerózy.

Jelikož je nyní semaglutid dostupný i v p. o. formě, odpadá dřívější omezení časného zahájení GLP-1 RA, kdy byly tyto preparáty k dispozici jen pro subkutánní podávání. Perorální semaglutid bude tedy vhodný hlavně u počátečních forem diabetu, např. u nemocných nedostatečně kompenzovaných při terapii samotným metforminem jako alternativa DPP-4 inhibitorů, nebo při jejich selhání. U rizikových jedinců pak představuje alternativu SGLT-2 inhibitorů. Výsledky studií PIONEER 5, 6 a 8 nicméně ukázaly, že je účinný a bezpečný i u pokročilejších stadií onemocnění, včetně nemocných s orgánovými komplikacemi. Zdá se tedy, že jeho častějšímu nasazení budou bránit hlavně úhradová omezení a z toho vyplývající finanční náročnost pro eventuální samoplátce.

Závěr

GLP-1 RA jsou účinná antidiabetika s minimálním rizikem hypoglykemie, spojená s významným poklesem hmotnosti a v některých případech také s redukcí KV rizika nemocných. Je dokumentován jejich ochranný vliv na beta-buňky Langerhansových ostrůvků i včasné antiaterosklerotické působení, a proto by se tato léčba neměla zbytečně odkládat. Semaglutid patří mezi GLP-1 RA s prokázaným KV benefitem. V současné době je k dispozici také v perorální formě, která je vhodná především k léčbě iniciační fáze DM 2. typu. Nicméně účinný bývá i při pozdějším zahájení terapie, a to u různých populací diabetiků. Studie PIONEER 6 prokázala KV bezpečnost orálního semaglutidu, jeho podávání bylo provázeno signifikantní redukcí KV i celkové mortality. Přípravek je dobře snášen, s obdobným bezpečnostním profilem jako se setkáváme u ostatních GLP-1 RA.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

LITERATURA

1. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S111-S124.
2. Rasmussen MF. The development of oral semaglutide, an oral GLP-1 analog, for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetol Int.* 2020;11:76-86.
3. Baekdal TA, Thomsen M, Kupčová V et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral semaglutide in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2018;58:1314-1323.
4. Granhall C, Sndergaard FL, Thomsen M et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of oral semaglutide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1571-1580.
5. Meier JJ, Granhall C, Hoevelmann U et al. Effect of upper gastrointestinal disease on the pharmacokinetics of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2019;68(Suppl 1):1013-P.
6. Bckdal TA, Breitschaft A, Navarria A, Hansen CW. A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14:869-877.

7. Hauge C, Breitschaft A, Hartoft-Nielsen ML et al. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of thyroxine after dosing of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects: an open-label, one-sequence crossover, single-center, multiple-dose, two-part trial. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021;17:1139-1148.
8. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML et al. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:1460-1470.
9. Kim YG, Hahn S, Oh TJ et al. 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.
10. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y et al. PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42:1724-1732.

11. Zinman B, Aroda VR, Buse JB et al. PIONEER 8 Investigators. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care* 2019;42:2262-2271.
12. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S et al. PIONEER 5 Investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:515-527. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:e21.
13. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321:1466-1480.
14. Buse JB, Bode BW, Mertens A, Cho YM et al. PIONEER 7 investigators. Long-term efficacy and safety of oral semaglutide and the effect of switching from sitagliptin to oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: a 52-week, randomized, open-label extension of the PIONEER 7 trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001649.
15. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care* 2019;42:2272-2281.
16. Pratley R, Amod A, Hoff ST et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019;394:39-50.
17. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al. PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-851.
18. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
19. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E199-206.
20. Sharma A, Verma S. Mechanisms by Which Glucagon-Like-Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Reduce Cardiovascular Risk in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*. 2020;44:93-102.
21. Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J et al. The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE^{-/-} and LDLr^{-/-} Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. *JACC Basic Transl Sci* 2018;3:844-857.
22. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43:487-493.
23. Dahl K, Brooks A, Almazedi F et al. Oral semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays gastric emptying, in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:1594-1603.
24. Hjerpsted JB, Flint A, Brooks A et al. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:610-619.
25. Vergès B, Charbonnel B. After the LEADER trial and SUSTAIN-6, how do we explain the cardiovascular benefits of some GLP-1 receptor agonists? *Diabetes Metab* 2017; 43 Suppl 1:253-2512.