



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Efek *glucagon-like peptide-1* terhadap kejadian penyakit kardiovaskular dan ginjal pada pasien diabetes melitus tipe 2



CrossMark

Ayu Agung Pradnya Paramitha^{1*}, Gede Dehendra Dipastraya Wikananda¹,
Desak Nyoman Desy Lestari²

ABSTRACT

Background: Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) is a diabetes mellitus drug that has the effect of lowering HbA1C and body weight but has a low risk of hypoglycemia. GLP-1 has the effect of increasing insulin secretion and decreasing glucagon secretion, delaying gastric emptying and can increase satiety. This systematic review aimed to determine the effect of GLP-1 versus placebo on cardiac and renal outcomes in patients with type 2 diabetes.

Methods: The preparation of this systematic review uses the PRISMA method. The search for information sources came from the PubMed, Embase and Cochrane library databases with a limited timeframe for publication of articles from 2015-2022 which focused on clinical trials of type 2 DM patients using GLP-1 therapy and compared with placebo, study publications in English, results in cardiovascular and renal outcomes were assessed by the presence of MACE events (nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or death from cardiovascular or unknown causes) and renal effects

(UACR > 300, end-stage renal failure, decreased renal function (worsening eGFR or elevated creatinine), albuminuria, and renal mortality). Assessing the quality of the study from the Jadad Score, a risk-of-bias analysis was performed using the Cochrane risk-of-bias-tool.

Results: 11 RCT studies were included in the systematic review. Three studies presented outcomes of cardiovascular events and renal events, 4 studies presented outcomes of cardiovascular events and 4 studies presented outcomes of renal events. Low risk of cardiac and renal events was found in all studies with the GLP-1 intervention. Based on the MACE assessment obtained, all with hazard ratio <1 (P<0.05), and renal assessments such as eGFR, macroalbuminuria and nephropathy obtained by all studies showed lower results than placebo.

Conclusion: GLP-1 can reduce the risk of heart and kidney side effects compared to a placebo in type 2 diabetes patients.

Keywords: Cardiovascular, Diabetes mellitus, *Glucagon like-peptide 1* (GLP-1), renal.

Cite This Article: Paramitha, A.A.P., Wikananda, G.D.D., Lestari, D.N.D. 2022. Efek *glucagon-like peptide-1* terhadap kejadian penyakit kardiovaskular dan ginjal pada pasien diabetes melitus tipe 2. *Intisari Sains Medis* 13(3): 843-850. DOI: 10.15562/ism.v13i3.1494

ABSTRAK

Latar Belakang: *Glucagon-like peptide 1* (GLP-1) adalah salah satu obat diabetes mellitus yang memiliki efek menurunkan HbA1C dan berat badan namun memiliki resiko hipoglikemia yang rendah. GLP-1 memiliki efek meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan sekresi glucagon, menunda pengosongan lambung dan dapat meningkatkan rasa kenyang. Tujuan dari sistematika review ini ialah untuk mengetahui efek GLP-1 dibandingkan plasebo pada hasil kejadian jantung dan ginjal pada pasien DM tipe 2.

Metode: Penyusunan *systematic review* ini menggunakan metode PRISMA. Pencarian sumber informasi berasal dari *database PubMed, Embase* dan *Cochrane library* dengan rentang waktu publikasi artikel dibatasi dari tahun 2015-2022 yang berfokus

pada uji klinis pasien DM tipe 2 yang menggunakan terapi GLP-1 dan membandingkan dengan plasebo, publikasi studi dengan Bahasa Inggris, hasil akhir kardiovaskular dan ginjal dinilai dari adanya kejadian MACE (infark miokard *nonfatal*, *nonfatal stroke*, atau kematian akibat kardiovaskular atau penyebab yang tidak diketahui) dan pengaruh ke ginjal, (UACR >300, gagal ginjal stadium akhir, penurunan fungsi ginjal (eGFR yang memburuk atau peningkatan kreatinin), albuminuria, dan kematian akibat ginjal. Menilai kualitas studi dari *Jadad Score* lalu dilakukan analisis risiko bias dengan *Cochrane risk-of-bias-tool*.

Hasil: Terdapat total 11 studi RCT yang di inklusi dalam sistematik review. Terdapat 3 studi yang menampilkan hasil kejadian kardiovaskular dan kejadian ginjal, 4

¹Dokter Umum, RS Udayana, Denpasar, Indonesia;

²Departemen Penyakit Dalam, RS Udayana, Denpasar, Indonesia.

*Korespondensi:

Ayu Agung Pradnya Paramitha;
Dokter Umum, RS Udayana, Denpasar, Indonesia;
ayuagungpradnyap@gmail.com

Diterima: 07-09-2022
Disetujui: 15-11-2022
Diterbitkan: 30-12-2022

studi yang menampilkan hasil kejadian kardiovaskular dan 4 studi yang menampilkan hasil kejadian ginjal. Didapatkan hasil risiko kejadian jantung dan ginjal yang rendah dari semua studi dengan intervensi GLP-1. Berdasarkan penilaian MACE diperoleh semua dengan hazard ratio <1 ($P < 0,05$), dan penilaian ginjal seperti eGFR, makroalbuminuria dan nefropati diperoleh semua studi menunjukkan hasil yang lebih rendah

dibandingkan plasebo.

Simpan: GLP-1 mampu menurunkan risiko kejadian efek samping jantung dan kejadian ginjal dibandingkan dengan plasebo pada pasien DM tipe 2. Namun, hal ini perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme obat tersebut dalam menurunkan kejadian efek samping jantung dan ginjal.

Kata kunci: Cardiovascular, Diabetes mellitus, *Glucagon like-peptide 1* (GLP-1), renal.

Sitasi Artikel ini: Paramitha, A.A.P., Wikananda, G.D.D., Lestari, D.N.D. 2022. Efek *glucagon-like peptide-1* terhadap kejadian penyakit kardiovaskular dan ginjal pada pasien diabetes melitus tipe 2. *Intisari Sains Medis* 13(3): 843-850. DOI: 10.15562/ism.v13i3.1494

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronik dengan karakteristik hiperglikemia yang persisten. DM terjadi oleh karena adanya gangguan sekresi insulin, resistensi terhadap aksi insulin perifer, maupun keduanya. Berdasarkan *International Diabetes Federation* (IDF) hampir 415 juta orang dewasa diantara 20 – 79 tahun mengalami DM, jumlah ini diperkirakan menjadi 200 juta pada tahun 2040. Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2018 oleh departemen Kesehatan menunjukkan peningkatan prevalensi diabetes mellitus menjadi 8,5%. Hiperglikemia kronis yang bersinergi dengan kelainan metabolik lain pada pasien diabetes mellitus yang dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai sistem organ, seperti komplikasi Mikrovaskuler (Retinopati, Nefropati, dan Neuropati) dan komplikasi Makrovaskular yang menyebabkan peningkatan risiko penyakit Kardiovaskular 2 hingga 4 kali lipat. Terapi Farmakologis dari DM tipe 2 terdiri dari obat antihiperglikemia oral, obat antihiperglikemia suntik maupun terapi kombinasi.¹

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) adalah *Multifaceted hormone* dengan potensi farmakologis yang luas. Di antara banyak efek metabolik, GLP-1 merupakan stimulasi sekresi insulin yang bergantung pada glukosa, penurunan pengosongan lambung, penghambatan asupan makanan, peningkatan natriuresis dan diuresis, dan modulasi proliferasi sel. GLP-1 juga memiliki efek Kardiovaskular dan

Neuroprotektif, mengurangi peradangan dan apoptosis, dan memiliki implikasi untuk pembelajaran dan memori, perilaku penghargaan, dan palatabilitas. GLP-1 Dimodifikasi secara biokimia untuk meningkatkan potensi dan tindakan berkelanjutan, agonis reseptor GLP-1 berhasil digunakan secara klinis untuk pengobatan diabetes tipe-2, dan beberapa farmakoterapi berbasis GLP-1 sedang dalam evaluasi klinis untuk pengobatan obesitas.^{1,2}

Cara kerja GLP-1 dibagi menjadi 2 yakni kerja pendek dan kerja panjang. GLP-1 RA dengan waktu paruh kurang dari 24 jam di gunakan 2 kali dalam sehari yaitu Exenatide, Sedangkan GLP-1 RA kerja panjang diberikan 1 kali dalam sehari yaitu Liraglutide dan Lixisenatide, serta GLP-1 RA yang digunakan 1 kali dalam seminggu yaitu Exenatide, LAR, Dulaglutide dan Semaglutide.² Oleh karena banyaknya variasi dan durasi dari pemakaian obat GLP-1 RA dalam penanganan DM, telah banyak dilakukan riset untuk mengetahui kualitas dari obat tersebut, oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk *me-review* efek dari pada GLP-1 RA terhadap outcome kardiovaskular yang dilihat dari *Major Adverse Cardiovascular Effect* (MACE) dan ginjal yang dilihat dari nilai GFR serta adanya albuminuria.

METODE

Penyusunan *systematic review* berdasarkan PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*).³

Beberapa kriteria inklusi yang ditentukan dalam memilih studi yaitu

(1) subjek penelitian merupakan pasien DM tipe 2, (2) subjek berusia >18 tahun, (3) studi dengan desain *Randomized Controlled Trial* (RCT), (4) subjek menggunakan terapi GLP-1 dibandingkan dengan plasebo, (5) publikasi studi dengan bahasa Inggris, (6) publikasi dari tahun 2015-2022, (7) hasil *outcome* kardiovaskular dinilai dari adanya kejadian MACE (*major adverse cardiovascular event*) dan pengaruh ke ginjal, termasuk gagal ginjal stadium akhir, penurunan fungsi ginjal (eGFR yang memburuk atau peningkatan kreatinin), albuminuria, dan kematian akibat ginjal dan kardiovaskuler. Kriteria eksklusi yaitu (1) studi yang tidak bisa diakses, (2) studi eksperimen dengan binatang.

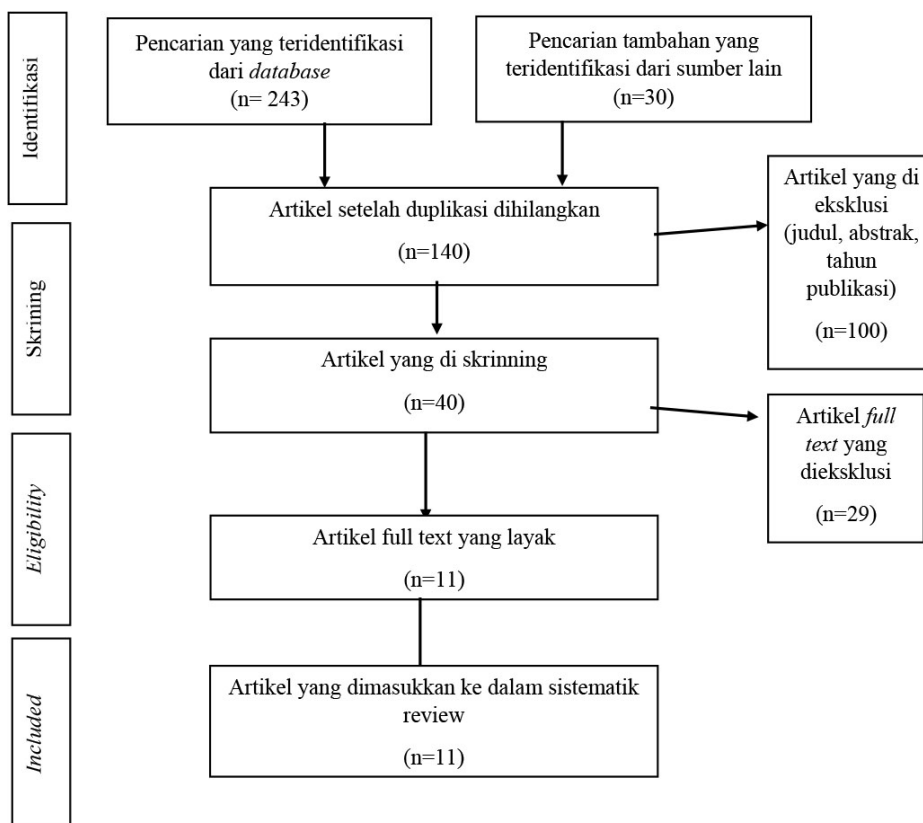
Pencarian sumber informasi berasal dari tiga *database* internasional seperti *Pubmed*, *Embase* dan *Cochrane library* dengan rentang waktu publikasi artikel dibatasi dari 2015-2022 serta sumber pencarian tambahan dari berbagai studi.

Penelusuran dilakukan pada tanggal 1-2 Juli 2022 dengan strategi yang digunakan ialah dengan menggunakan beberapa kata kunci yang berhubungan dengan topik dan dimasukkan ke dalam beberapa *database*. Menggunakan operator *Boolean* seperti “AND”, “OR”, atau “NOT” lalu kata kunci tersebut digabungkan.

Seleksi artikel berpedoman pada PRISMA 2009 *Flow Diagram*.³ Hal pertama yang dilakukan yaitu identifikasi dimana seluruh artikel yang ditemukan dikumpulkan dan dimasukkan ke dalam *reference manager*. Kemudian artikel yang duplikasi dihapuskan. Lalu, melakukan skrining pada artikel dengan judul,

Tabel 1. Penelusuran Kata Kunci pada Database

Databases	Penelusuran kata kunci
Pubmed	#1 "glucagon-like peptide-1 receptor agonists"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] #2 "cardiovascular"[MeSH Terms] OR "glucagon-like Peptide-1 receptor agonists"[All Fields] OR "kidney"[All Fields] #3 #1 AND #2
Embase	'Glucagon-like peptide-1 receptor agonists'/exp OR 'type 2 diabetes mellitus'/exp #2 'cardiovascular'/exp OR 'ICBG'/exp OR 'kidney'/exp #3 #1 AND #2
Cochrane library	#1 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists):ti,ab,kw OR (type 2 diabetes mellitus):ti,ab,kw #2 (cardiovascular):ti,ab,kw OR (kidney):ti,ab,kw #3 #1 AND #2

**Gambar 1.** Alur Seleksi Studi Berdasarkan PRISMA Flowchart.

abstrak dan tahun yang tidak relevan akan dihapus. Selanjutnya mengeksklusikan artikel dengan cara membaca *full-text*. Mengeksklusikan artikel yang tidak sesuai dengan kriteria eligibilitas. Setelah itu, artikel dimasukkan dalam *systematic review*.

Dari studi yang sudah terpilih, data diekstraksi menggunakan tabel yang berisi sitasi studi (nama penulis pertama dan tahun publikasi), desain studi (karakteristik pasien, metode dan lama intervensi) dan temuan dari hasil studi.

Dalam pencarian *literature* mengacu pada prinsip PICOS yang didefinisikan dengan P (*population*): subjek

merupakan pasien diabetes melitus tipe 2; I (*intervention/exposure*): *glucagon-like peptide 1*; C (*comparison*): *placebo*; O (*outcome*): perubahan kardiovaskular dan ginjal dan S (*study design*): *randomized control trial* (RCT).³

Kualitas studi *systematic review* dinilai dengan menggunakan *Jadad score* yang memiliki tujuan untuk melihat kualitas metodologi dari suatu studi yang memiliki lima pertanyaan dan skor antara nol hingga lima. Setiap jawaban “ya” diberikan skor satu dan jawaban “tidak” diberikan skor nol. Skor ini mengevaluasi kualitas dari randomisasi, *double blinding*, dan *losses to follow-up*. Skor lebih atau sama

dengan tiga menandakan kualitas studi yang tinggi dan skor kurang dari tiga menandakan kualitas studi yang rendah.⁴ Lalu studi dilakukan analisis risiko bias dengan *critical appraisal tools* (*randomised controlled trials*) dari Cochrane “*risk-of-bias tool*” yang memiliki tujuan dengan mengevaluasi validitas dari *research article*. Memiliki enam pertanyaan dan skor antara risiko rendah, risiko tinggi atau tidak jelas. Dalam hal kriteria penilaian, setiap studi dinilai dan ditetapkan ke salah satu dari tiga risiko bias berikut—rendah: jika semua kriteria kualitas terpenuhi, penelitian dianggap memiliki risiko bias rendah; tidak jelas: jika satu atau lebih kriteria kualitas terpenuhi sebagian atau tidak jelas, penelitian dianggap memiliki risiko bias sedang; atau tinggi: jika satu atau lebih kriteria tidak terpenuhi, atau tidak dimasukkan, penelitian dianggap memiliki risiko bias yang tinggi. Selanjutnya data dianalisis menggunakan *RevMan version 5.3*.⁵

Setelah ekstraksi data, efek estimasi diperoleh dengan membandingkan perubahan dari data sebelum mendapatkan intervensi dengan data setelah intervensi pada masing-masing kelompok.

HASIL

Dari hasil pencarian *database*, ditemukan 243 artikel dan 30 artikel dari artikel tambahan. Artikel setelah duplikasi dihilangkan ditemukan 140 artikel. Setelah artikel-artikel tersebut diskriming dari segi judul, abstrak dan tahun publikasi, ditemukan 40 artikel serta dilanjutkan menyeleksi artikel sesuai dengan kriteria eligibilitas dan didapatkan 11 artikel.

Seluruh studi yang dimasukkan merupakan *randomized controlled trial* (RCT). Durasi penelitian, tiga studi

dilakukan satu tahun, tiga studi dilakukan dua tahun, satu studi dilakukan tiga tahun dan satu studi dilakukan sembilan bulan. Seluruh studi melakukan randomisasi dengan perbandingan 1:1 dan *double-blind* dengan menggunakan plasebo yang tidak diketahui oleh partisipan studi dan juga orang yang memberikan intervensi.

Intervensi yang digunakan dengan terapi GLP-1. Seluruh sampel pada studi memiliki kesempatan yang sama untuk mendapatkan intervensi. Berdasarkan penilaian kualitas RCT dengan Jadad score menemukan seluruh studi memiliki kualitas yang baik serta dalam penilaian risiko bias menggunakan *Cochrane risk*

tool's bias (Gambar 2) menunjukkan bahwa setiap studi memiliki risiko bias yang rendah.

Pada Tabel 2, diperoleh 8 studi melaporkan data pada efek hasil kardiovaskuler dan hasil kejadian ginjal. Hasil kardiovaskuler ditandai dengan adanya MACE yang terdiri dari infark

Tabel 2. Karakteristik dan Hasil Studi

Peneliti	Intervensi	Metode	Efek Kardiovaskular	Efek Ginjal
Gerstein et al, 2021	Efpeglenatide 4 mg atau 6 mg subkutan	RCT	Insiden kejadian MACE menurun (HR, 0,73; 95% CI, 0,58-0,92)	Insiden kejadian ginjal menurun (HR 0,68; 95% CI, 0,57-0,79)
Hernandez et al, 2018	Albiglutide 30-50 mg subkutan	RCT	Lebih unggul daripada plasebo sehubungan dengan MACE (HR 0,78, 95% CI 0,68–0,90)	Perbedaan eGFR pada kelompok albiglutide dan kelompok plasebo yaitu -1,11 mL/menit per 1,73 m ² (95% CI -1,84 hingga -0,39) pada 8 bulan dan -0,43 per 1,73 m ² (95% CI -1,26 hingga 0,41) pada 16 bulan.
Gerstein et al, 2019	Dulaglutide 1,5 mg subkutan	RCT	Insiden total MACE menurun pada dulaglutide (HR 0,88 (95% CI, 0,79-0,99) P=0,026	N/A
Gerstein et al, 2019	Dulaglutide 1,5 mg subkutan	RCT	N/A	Penggunaan dulaglutide jangka waktu lama dapat menurunkan efek hasil ginjal (HR 0,85; 95% CI 0,77-0,93)
Marso et al, 2016	Semaglutide 0,5 dan 1,0 mg subkutan (seminggu sekali)	RCT	Insiden kejadian MACE I rendah pada Semaglutide dibandingkan plasebo (HR 0,74, 95% CI 0,58–0,95)	Insiden kejadian Nephropathy lebih rendah pada Semaglutide dibandingkan plasebo (HR 0,64, 95% CI 0,46–0,88) P=0,005
Marso, et al, 2020	Liraglutide 1,8 mg (efek kardio)	RCT	Insiden kejadian MACE lebih rendah pada liraglutide dibandingkan plasebo (HR 0,87, 95% CI 0,78–0,97)	N/A
Mann et al, 2017	Liraglutide 1,8 mg	RCT	N/A	Insiden kejadian kelainan ginjal lebih rendah pada liraglutide (HR 0,78; 95% CI 0,67-0,92)
Mosenzon et al, 2019	Semaglutide oral satu kali sehari dengan dosis ditingkatkan 14 mg	RCT	N/A	Fungsi ginjal tidak berubah pada kedua kelompok perlakuan; rasio eGFR rata-rata adalah 1,02 (kisaran 0,27-1,96) pada semaglutide oral dan 1,00 (0,68-2,17) untuk plasebo. UACR rata-rata pada kelompok semaglutide oral (0,86 [kisaran 0,04-56,71] tetapi meningkat pada kelompok plasebo (1,19 [0,01-79,59]
Husain et al, 2019	Semaglutide oral satu kali sehari dengan dosis ditingkatkan 14 mg	RCT	Risiko kardiovaskular tidak kalah dengan plasebo (<i>non inferior</i>) (HR 0,79; 95% CI, 0,57-1,11)	N/A
Muskiet et al. 2018	Lixisenatide (10-20 µg) subkutan	RCT	N/A	Menurunkan makroalbuminuria UACR (-39,18%; 95% CI -68,53 hingga -9,84) dan menurunkan risiko <i>new-onset</i> makroalbuminuria (HR 0,808; 95% CI 0,660-0,991) Penggandaan serum kreatinin tidak berpengaruh (HR 1,163; 95% CI 0,741-1,825)
Pfeffer et al, 2015	Lixisenatide (10-20 µg) subkutan	RCT	Tidak secara signifikan mengubah tingkat kejadian MACE atau efek samping serius lainnya (HR 1,02; 95% CI 0,89-1,17)	N/A

Author	Gerstein, 2019 (1)	Gerstein, 2019 (2)	Gerstein, 2021	Hernandez, 2018	Husain, 2019	Mann, 2017	Marsq, 2016	Marsq, 2020	Mosenzon, 2019	Muskiet, 2018	Pfeffer, 2015
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Blinding of participants and personnel (performance bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Other bias	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Gambar 2. Risk of Bias pada 11 studi RCT.

miokard *nonfatal*, *nonfatal stroke*, atau kematian akibat kardiovaskuler atau penyebab yang tidak diketahui. Sementara pada hasil kejadian ginjal ditandai dengan kejadian makroalbuminuria yang diukur dengan UACR (*urinary albumin-to-creatinine ratio* > 300, yang diukur dalam milligram albumin terhadap gram kreatinin atau > 33,9 yang diukur dalam milligram albumin terhadap milimol kreatinin) ditambah dengan peningkatan rasio albumin-kreatinin urin minimal 30% dari *baseline*, penurunan yang berlanjut pada eGFR setidaknya 40% dalam 30 hari atau lebih, penggunaan terapi pengganti ginjal selama 90 hari atau lebih, dan eGFR kurang dari 15 ml/menit/1,73 m² selama 30 hari atau lebih. Selain itu juga dilihat dari kejadian hasil fungsi ginjal yang ditandai dengan penurunan eGFR setidaknya 40% dalam 30 hari atau lebih, *end-stage kidney disease* (dialysis selama ≥ 90 hari, transplantasi ginjal atau eGFR < 15 ml/menit/1,73 m² selama 30 hari) atau kematian karena sebab apapun.

Terdapat 2 studi yang menampilkan hasil kejadian kardiovaskular dan kejadian ginjal, 5 studi yang menampilkan hasil kejadian kardiovaskular dan 4 studi yang menampilkan hasil kejadian ginjal. Terapi GLP-1 yang ditemukan pada studi tersebut yaitu Efpeglenatide, Albiglutide,

Dulaglutide, Semaglutide subkutan, Semaglutide oral, Liraglutide dan Lixisenatide dengan plasebo.

Pada kelompok yang diberikan efpeglenatide diperoleh adanya kejadian MACE lebih sedikit terjadi dibandingkan dengan kelompok pemberian plasebo, hal ini diperoleh berdasarkan hasil HR 0,73; 95% CI 0,58-0,92). Dengan rendahnya plasebo pada perluasan MACE (revaskularisasi plasebo atau *unstable angina*) dengan hasil yang signifikan (HR 0,79; 95% CI 0,65-0,96). Penggunaan efpeglenatide 4 mg dan 6 mg subkutan terjadi 27% dan 32% risiko rendah kejadian MACE. Pada kejadian ginjal, obat efpeglenatide menunjukkan hasil yang signifikan dengan menurunnya kejadian renal yaitu hasil HR 0,68; 95% CI 0,57-0,79. UACR yang rendah dengan hasil 21% (95% CI 14-28).⁶

Pada *albiglutide*, dari 9463 pasien diberikan dosis awal 30 mg dalam 0,5 mL seminggu sekali lalu ditingkatkan menjadi 50 mg subkutan. Albiglutide terbukti aman dan tidak banyak pengaruh pada kejadian kardiovaskular berdasarkan hasil HR 0,78, 95% CI 0,68–0,90. Sampel yang digunakan yaitu pasien DM tipe 2 usia ≥ 40 tahun dengan riwayat plasebo kardiovaskular yang diobservasi 1,5 tahun. Albiglutide tidak lebih rendah dari

plasebo pada keamanan kardiovaskuler dan efikasinya lebih baik dari plasebo. Dari ketiga komponen primer kardiovaskuler (kematian akibat kardiovaskular, infark miokard dan stroke), hanya infark miokard yang menunjukkan titik estimasi signifikan sehingga memiliki efek yang menguntungkan (HR 0,75 (95% CI 0,61-0,90). Perbedaan eGFR pada kelompok albiglutide dan kelompok plasebo yaitu -1,11 mL/menit per 1,73 m² (95% CI -1,84 hingga -0,39) pada 8 bulan dan -0,43 per 1,73 m² (95% CI -1,26 hingga 0,41) pada 16 bulan. Sehingga bisa dikatakan plasebo lebih baik daripada albiglutide. Gangguan ginjal akut yang dilaporkan pada albiglutide terdapat 70 pasien sementara grup plasebo terdapat 80 pasien, namun hasil ini tidak signifikan (95%CI 0,75-1,02).⁷

Pada *dulaglutide*, total 9901 peserta yang mendapatkan 1,5 mg subkutan insiden kejadian MACE menurun dengan hasil HR 0,88 (95% CI, 0,79-0,99), namun terjadi adanya plasebo angina yang tidak stabil dan masuk rawat inap dengan hasil HR 1,14 (95% CI 0,84-1,54).⁸ Penggunaan dalam jangka waktu lama juga dapat menurunkan efek hasil ke ginjal (HR 0,85; 95% CI 0,77-0,93). Dulaglutide dikaitkan dengan penurunan insiden penurunan eGFR berkelanjutan sebesar 40% atau

lebih (HR 0,70, 95% CI 0,57-0,85) dan 50% atau lebih (HR 0,56, 0,41-0,76), dengan HR yang sesuai dari 0,76 (0,68-0,84) dan 0,74 (0,66-0,84) untuk masing-masing *outcome* ginjal. Hasil UACR lebih rendah pada kelompok dulaglutide daripada kelompok plasebo (perbedaan proporsional LSM 0,82, 95% CI 0,78-0,86; $p < 0.00001$).⁹

Pada semaglutide 0,5 mg dan 1,0 mg subkutan seminggu sekali insiden kejadian MACE lebih rendah pada semaglutide dibandingkan plasebo, hal ini ditemukan hasil HR 0,74, 95% CI 0,58-0,95), namun ditemukan adanya yang rawat inap akibat gagal jantung dengan hasil HR 1,11 (95% CI 0,77-1,61). Insiden kejadian nefropati lebih rendah pada semaglutide subkutan dibandingkan plasebo (HR 0,64, 95% CI 0,46-0,88). Nefropati didefinisikan dengan makroalbuminuria persisten, kenaikan dua kali lipat kreatinin.¹⁰

Pada semaglutide oral 14 mg tidak banyak berpengaruh dan plasebo aman pada kejadian kardiovaskuler, kejadian MACE tidak meningkat namun memiliki hasil yang tidak signifikan (HR 0,79; 95% CI, 0,57-1,11). Namun didapatkan peningkatan kejadian infark miokard nonfatal terjadi 37 dari 1591 pasien (2,3%) (HR 1,18%; 95% CI 0,73-1,90) dan dididapkannya kejadian *unstable angina* yang masuk rawat inap 11 dari 1591 pasien (0,7%) (HR 1,56; 95% CI 0,60-4,01).¹¹ Pada studi yang dilakukan Mosenzon et al, 2019 dengan semaglutide oral 14 mg pasien usia ≥ 18 tahun dengan DM tipe 2 dan eGFR 30-59 mL/menit per 1,73 m² dikatakan efektif dan aman pada ginjal terutama dengan plasebo ginjal sedang. Fungsi ginjal tidak berubah dengan rasio eGFR rata-rata adalah 1,02 (kisaran 0,27-1,96) untuk semaglutide oral dan 1,00 (0,68-2,17) untuk plasebo. Rata-rata UACRs menurun pada kelompok semaglutide oral (0,86 [kisaran 0,04-56,71] tetapi meningkat pada kelompok plasebo (1,19 [0,01-79,5]). Dua pasien dalam kelompok semaglutide oral memiliki tiga kejadian gagal ginjal akut namun tidak dikonfirmasi oleh EAC (tahap 1, pulih atau pulih sementara tetap menggunakan obat studi). Satu pasien dalam kelompok plasebo memiliki kejadian gagal ginjal akut yang tidak dikonfirmasi oleh EAC (stadium 2) dan sembuh.¹²

Pada *liraglutide* 1,8 mg insiden kejadian MACE lebih rendah pada *liraglutide* dibandingkan plasebo (HR 0,87, 95% CI 0,78-0,97), insiden kejadian MACE pada kelompok dengan NYHA I-III didapatkan nilai HR 0,81, 95% CI 0,65-1,02, insiden kejadian MACE pada kelompok dengan tanpa gagal jantung didapatkan nilai HR 0,88, 95% CI 0,78-1,00.¹³ Insiden kejadian kelainan ginjal lebih rendah pada *liraglutide* (HR 0,78; 95% CI 0,67-0,92), namun kematian akibat gagal ginjal ditemukan 8 orang, sementara pada plasebo ditemukan 5 orang dengan hasil HR 1,59 (95% CI 0,52-4,87).¹⁴

Pada *lixisenatide* subkutan insiden kejadian MACE lebih rendah pada *liraglutide* dibandingkan plasebo HR 1,02 (95% CI 0,89-1,17).¹⁵ Lixisenatide dapat menurunkan makroalbuminuria UACR (-39,18%; 95% CI -68,53 hingga -9,84) dan menurunkan risiko *new-onset* makroalbuminuria (HR 0,808; 95% CI 0,660-0,991). Penggandaan serum kreatinin tidak berpengaruh (HR 1,163; 95% CI 0,741-1,825).¹⁶

DISKUSI

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) adalah salah satu obat *diabetes mellitus* yang memiliki efek menurunkan HbA1C dan berat badan. Obat ini memiliki risiko hipoglikemia yang rendah. GLP-1 memiliki efek meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan sekresi glukagon, menunda pengosongan lambung dan dapat meningkatkan rasa kenyang.¹⁷ Pada *systematic review* ini membahas 11 studi mengenai *diabetes mellitus* tipe 2 dengan terapi GLP-1 yang berefek pada hasil kardiovaskular dan hasil kejadian ginjal. GLP-1 secara signifikan memiliki kejadian efek samping kardiovaskular dan ginjal yang rendah dibandingkan plasebo.

GLP-1 dan *glukosa-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) adalah dua faktor yang menyebabkan sebagian besar efek incretin. Saat makanan masuk, GLP-1 dan GIP disekresikan oleh sel usus. GLP-1 diproduksi di sel enteroendokrin L yang berlokasi di usus distal mengeluarkan efeknya dengan cara mengikat ke reseptor GLP-1 (GLP-1R) yang diekspresikan di pancreas, jantung, pembuluh darah, saluran pencernaan, ginjal, paru-paru, payudara dan sistem

saraf pusat. GLP-1 di sel beta pankreas meningkatkan konsentrasi glukosa dan berujung pada stimulasi sekresi insulin. Pada sel alpha pankreas, GLP-1 menurunkan sekresi glukagon. GLP-1 menurunkan motilitas gastrointestinal, efek ini penting untuk normalisasi peningkatan glukosa postprandial sehingga dapat mempertahankan homeostasis peningkatan glukosa postprandial. Efek GLP-1 melibatkan modulasi saraf dan efek perifer, yang dapat meningkatkan rasa kenyang, pengeluaran energi saat istirahat dan menurunkan konsentrasi asam lemak bebas dalam plasma. GLP-1 dikatakan dapat menurunkan kontraktilitas kardiomyosit meskipun kadar cAMP meningkat. Studi eksperimental menunjukkan bahwa inkretin dapat mempertahankan viabilitas kardiomyosit, meningkatkan efisiensi metabolisme, menghambat *structure remodeling* dan fungsional setelah infark miokard. Dalam sistem kardiovaskular, inkretin dikaitkan dengan peningkatan pertahanan antioksidan endogen, penghambatan apoptosis kardiomyosit, atenuasi peradangan dan disfungsi endotel. Manfaat klinis potensial dari agonis GLP-1 menunjukkan penurunan kejadian kardiovaskular dan serebrovaskular (MACCE) yang merugikan termasuk stroke, infark miokard, kematian jantung, sindrom koroner akut dan prosedur revaskularisasi.¹⁸ GLP-1R ada yang kerja cepat dan lama. Agonis GLP-1R *short-acting* (exenatide dan lixisenatide) utamanya menurunkan glukagon *post-prandial* dan secara signifikan menunda pengosongan lambung, kemudian mengurangi kadar glukosa *post-prandial* dan peningkatan kadar insulin. Agonis GLP-1R kerja lama (seperti albiglutide, dulaglutide, *exenatide long-acting release*, *liraglutide*, dan semaglutide) merangsang sekresi insulin dan menurunkan kadar glukagon, sehingga menurunkan glukosa plasma puasa.¹⁹

Ginjal memiliki reseptor GLP-1 (GLP-1R) yang berlokasi di sel tubulus proksimal dan sel otot polos pembuluh darah sebelum glomerulus. Pada GLP-1 menginduksi natriuresis dan diuresis, menghambat *sodium-hydrogen exchanger 3* (NHE3) yang berlokasi di sel *brush border* tubulus proksimal. Efek ini sebagian

dapat menjelaskan efek penurunan tekanan darah dari agonis GLP-1R. Administrasi secara akut kemungkinan dapat meningkatkan aliran plasma ginjal dan GFR, setidaknya pada individu yang sehat, yang ditentukan oleh peningkatan temporal tekanan darah sehingga memicu peningkatan denyut jantung dan curah jantung. Pemberian agonis GLP-1R secara kronis dapat mengurangi tekanan darah, meningkatkan natriuresis dan mempengaruhi faktor risiko ginjal yang mendukung pemeliharaan fungsi ginjal. GLP-1 dapat mengurangi penanda aktivasi RAAS ginjal, termasuk kadar angiotensin II dan efeknya yang merusak di glomerulus, sehingga dapat dikatakan sebagai renoprotektif pada *diabetic kidney disease*. GLP-1 menginduksi hiperfiltrasi glomerulus dalam kondisi fisiologis, mekanisme yang terlibat yaitu peningkatan beban elektrolit yang disaring setelah konsumsi makanan, atau pengurangan resistensi arteriol aferen. GLP-1. Namun, agonis GLP-1R mungkin sedikit meningkatkan fungsi hemodinamik ginjal pada pasien dengan DM tipe 2 dengan menghambat jalur hiperfiltrasi glomerulus. Efek natriuretic agonis GLP-1R bersama dengan efek obat ini pada faktor risiko konvensional (seperti hiperglikemia, hipertensi dan obesitas) dapat dikatakan salah satu mekanisme nefropati diabetik yang relevan mendasari efek antialbuminuria.¹⁹

Terapi dengan dulaglutide didapatkan dikaitkan dengan penurunan insiden penurunan eGFR berkelanjutan sebesar 40% atau lebih. Hasil UACR lebih rendah pada kelompok dulaglutide daripada kelompok plasebo.⁹ Hal ini sesuai dengan hasil RCT dulaglutide dengan insulin glargine, didapatkan kontrol glikemik yang sama dengan glargine dengan penurunan eGFR. Dulaglutide tampaknya aman untuk mencapai kontrol glikemik pada pasien CKD sedang hingga berat.²⁰ Sementara, pada efpeglenatide, lixisenatide, liraglutide, semaglutide subkutan dan semaglutide oral memiliki hasil fungsi protektif ginjal. Dalam meta-analisis dari 60 studi yang melibatkan 60,077 pasien DM tipe 2, GLP-1 sedikit mengurangi UACR dibandingkan dengan plasebo dan agen antidiabetes lainnya, tetapi tidak menghasilkan perubahan yang relevan

secara klinis dalam eGFR.²¹ Namun, hal ini juga sama dengan meta-analisis mengenai efek GLP-1 pada kejadian kardiovaskuler, ginjal dan mortalitas pada pasien DM tipe 2 didapatkan penurunan hasil ginjal (perkembangan onset baru makroalbuminuria, penurunan eGFR atau peningkatan kreatinin, ESRD atau kematian akibat ginjal 17%) terutama didorong oleh penurunan albuminuria.²² Pada analisis *post hoc* yang terdiri dari 12,637 pasien dengan DM tipe 2 menunjukkan bahwa semaglutide dan liraglutide memiliki efek perlindungan ginjal. Baik semaglutide dan liraglutide menurunkan albuminuria, memperlambat penurunan eGFR, dan mengurangi risiko hilangnya fungsi ginjal secara substansial. Efek semaglutide dan liraglutide pada fungsi ginjal tampak lebih besar pada sub kelompok pasien dengan penyakit ginjal yang sudah ada sebelumnya, ditentukan oleh penurunan eGFR, peningkatan albuminuria, atau kombinasi keduanya. Mekanisme efek protektif ginjal pada semaglutide dan liraglutide belum pasti. Kemungkinan mekanisme yang terlibat yaitu natriuresis, penurunan stres oksidatif, penurunan inflamasi dan fibrosis dan efek hemodinamik. Mekanisme alternatif yang mungkin termasuk modifikasi tidak langsung risiko ginjal melalui penurunan kadar glukosa, berat badan, dan tekanan darah.^{23,24}

Lixisenatide memiliki populasi risiko tertinggi, dengan 100% peserta memiliki kejadian koroner akut dalam 180 hari terakhir dan memiliki insiden serupa dari hasil primer kardiovaskuler sekitar 13%, mirip dengan kejadian hasil kardiovaskuler lainnya tetapi tidak ditemukan perbedaan yang signifikan dalam hasil utama.¹⁵ Kemungkinan adanya waktu paruh lixisenatide yang pendek dibandingkan dengan obat lain dapat berkontribusi pada kurangnya manfaat kardiovaskuler.²⁵ Secara umum, pada studi ini GLP-1 dapat menurunkan kejadian kardiovaskuler dengan melibatkan penurunan kadar HbA1c, tekanan darah, BMI, kadar kolesterol LDL. Hal ini sesuai dengan teori bahwa obat ini mungkin secara *independent* meningkatkan fungsi endotel, respon endotel terhadap iskemia dan fungsi trombosit dan memiliki efek neuroprotektif langsung. Obat-

obatan ini juga dapat melemahkan perkembangan aterosklerosis, peradangan pembuluh darah dan vasokonstriksi.¹⁸ GLP-1 memiliki keuntungan dalam aterosklerosis. Seperti liraglutide menghambat progresifitas onset awal, *low-burden* penyakit aterosklerosis pada *apolipoprotein E-deficient* (ApoE) pada model tikus. Liraglutide juga secara signifikan meningkatkan parameter metabolik (trigliserida) dan ketebalan media intima karotis setelah 18 bulan pada pasien DM tipe 2 dengan sindrom metabolik. Pada gagal jantung, stimulasi GLP-1R telah meningkatkan fungsi jantung. Pada 12 minggu penggunaan albiglutide dapat meningkatkan konsumsi oksigen. Selain itu, pemberian exenatide meningkatkan fungsi jantung pada pasien DM tipe 2.²⁶ Pada liraglutide, ditemukan frekuensi MACE lebih rendah pada pasien DM tipe 2 dengan atau tanpa riwayat gagal jantung (NYHA I hingga III). Tidak ada peningkatan risiko rawat inap gagal jantung pada pasien yang diberi liraglutide daripada plasebo.¹³ Liraglutide juga dikatakan tidak berefek pada fungsi ejeksi fraksi ventrikel kiri pada pasien DM tipe 2 dengan atau tanpa gagal jantung kronis yang stabil. Terdapat peningkatan denyut jantung dan tidak ada perbedaan pada NT-pro BNP. Tidak ada perbedaan statistik yang signifikan pada efek samping kejadian jantung atau rawat inap untuk pasien DM tipe dengan gagal jantung.^{27,28}

Berdasarkan pada penyusunan *systematic review* ini, terdapat beberapa keterbatasan. Kemungkinan terdapat bias seleksi pada penelitian ini karena banyak penelitian yang dieksklusi dari *systematic review* ini. Seluruh studi yang di inklusi merupakan studi yang berbahasa inggris sehingga kemungkinan adanya *language bias*. Selain itu, kami tidak dapat menentukan apakah hasilnya terkait dengan data tingkat subjek dan etnis atau tidak. Penelitian ini berdasarkan data dari penelitian sebelumnya, yang mungkin menyebabkan bias karena rincian yang tidak lengkap. Variabel dari studi ini bisa menimbulkan faktor bias seperti keluhan, etnis dan status nutrisi dari subjek.

SIMPULAN

Berdasarkan temuan dalam studi ini, diperoleh bahwa terapi GLP-1 mampu

menurunkan risiko kejadian efek samping jantung dan kejadian ginjal dibandingkan dengan plasebo pada pasien DM tipe 2. Namun hal ini perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme obat tersebut dalam menurunkan kejadian efek samping jantung dan ginjal.

KONFLIK KEPENTINGAN

Pada penelitian ini tidak ada konflik kepentingan dengan pihak manapun.

PENDANAAN

Pendanaan bersifat pribadi dari peneliti.

ETIKA PENELITIAN

Tidak tersedia.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis berkontribusi dalam penulisan laporan penelitian ini baik dari penyusunan kerangka konsep, pengumpulan data, analisis data penelitian, hingga pelaporan hasil penelitian dalam bentuk publikasi ilmiah.

DAFTAR PUSTAKA

- Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2. [Updated 2022 Jun 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
- PERKENI. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia (1st ed.). PB. PERKENI. 2021. <https://pbperkeni.or.id/unduh>
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. 2009;6(7).
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Collaboration C, Rob. 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. Available at (Diakses 1 Juli 2022): [bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials](https://www.cochrane.org/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials), 2020.
- Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(10):896-907.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, Sr RBDA, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;6736(18).
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;6736(19):1-10.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. 2019;6736(19):1-8.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
- Husain M, Birkenfield AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-51.
- Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, et al. 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. 2019;8587(Pioneer 5):1-13.
- Marso SP, Baeres F, Bain SC, Goldman B, Husain M, Nauck MA, et al. Effects of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes With or Without Heart Failure. *Am Coll Cardiol*. 2020;75(10):1128-41.
- Mann JFE, ørsted DD, Frandsen KB, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(9):839-48.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber L V, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57.
- Muskiet MH, Tonneijck L, Huang Y, Liu M, Saremi A, Heerspink HJ, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(11):859-69.
- Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2021;12:2042018821997320.
- Saraiva FK, Sposito AC. Cardiovascular effects of Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. 2014;1-11.
- Greco EV, Russo G, Giandalia A, Viazzi F, Pontremoli R, Cosmo S De. GLP-1 Receptor Agonists and Kidney Protection. *Medicina (B Aires)*. 2019;55(233):1-14.
- Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, Botros FT. 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. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(8):605-17.
- Aygerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Liakos A, Mainou M, Bekiari E, Matthews DR, Tsapas A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and microvascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(1):188-93. doi: [10.1111/dom.13484](https://doi.org/10.1111/dom.13484)
- Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Køber L, Petrie MC, McMurray JJ. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019;7(10):776-85. doi: [10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9).
- Satyarsa AB. Potential effects of alkaloid vindolicine substances in tapak dara leaf (Catharanthus roseus (L.) G. Don) in reducing blood glucose levels. *Journal of Medicine and Health*. 2019;2(4):1009-19.
- Satyarsa AB, Suryantari SA, Gumilang PG, Dewi NN. Potensi FuMA stem cells, kombinasi fukoidan dan bone marrow stem cells (BMSCs), sebagai penatalaksanaan mutakhir pada infark miokard akut. *Intisari Sains Medis*. 2019;10(1).
- Sheahan KH, Wahlberg EA, Gilbert MP. An overview of GLP-1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials. *Postgr Med J*. 2020;96:156-61.
- Sposito AC, Berwanger O, Carvalho LSF De, Francisco J, Saraiva K. GLP - 1RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2018;1-19. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0800-2>.
- Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):69-77. doi:[10.1002/ejhf.657](https://doi.org/10.1002/ejhf.657).
- Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, Buse JB, Idorn T, Mahaffey KW, et al. Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation*. 2022;145(8):575-85.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution