

# Glukagonlignende peptid 1-receptoragonisten semaglutid

Amalie Dyhrberg Boje<sup>1</sup>, Christian Rimer Juhl<sup>1</sup>, Signe Sørensen Torekov<sup>1</sup> & Sten Madsbad<sup>2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Biomedicinsk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet  
2) Endokrinologisk Afdeling, Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger  
2019;181:V03190155

Der findes seks glukagonlignende peptid (GLP)-1-receptoragonister (GLP-1-RA) til behandling af type 2-diabetes på det danske marked. De er hver især karakteriseret ved en unik klinisk profil [1]. Den hyppigst ordinerede GLP-1-RA er liraglutid, der doseres én gang dagligt via subkutan injektion. Liraglutidmolekylet er blevet videreudviklet til semaglutid, der administreres ved subkutan injektion én gang ugentligt. Semaglutid blev markedsført i Danmark i august 2018 [2].

I denne artikel diskuteres resultaterne fra fase 3-udviklingsprogrammet *semaglutide unabated sustainability in treatment of Type 2 diabetes* (SUSTAIN), der også omfatter et kardiovaskulært endepunktsstudie. Endvidere omtales de fremtidige forventninger til semaglutid, der er ved at blive udviklet til oral dosering som tablet én gang daglig til behandling af type 2-diabetes og som subkutan injektion til behandling af fedme og overvægt.

## SEAGLUTIDS VIRKNINGSMEKANISMER

Semaglutid stimulerer glukoseafhængig insulinsekretion, samtidig med at frisætningen af glukagon hæmmes. Dette medfører et fald i blodglukoseniveauet uden at der induceres hypoglykæmi, da effekten ophører,

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Semaglutid er en glukagonlignende peptid-receptoragonist til subkutan injektion én gang om ugen.
- ▶ I sammenlignende studier har semaglutid været mere effektiv til at reducere langtidsblodsukker og kropsvægt end andre lægemidler til behandling af type 2-diabetes.
- ▶ Semaglutid er ved at blive udviklet til oral behandling som tablet og til behandling af fedme og overvægt.

når blodglukoseniveauet falder til under 3,0 mmol/l [3]. Semaglutid forsinker ventriklens tømning, hvilket er med til at reducere stigningen i det postprandiale glukoseniveau efter et måltid [4], og reducerer appetitten, bl.a. via aktivering af GLP-1-receptorer i de appetitregulerende områder i hypothalamus, hvilket medfører vægttab [5].

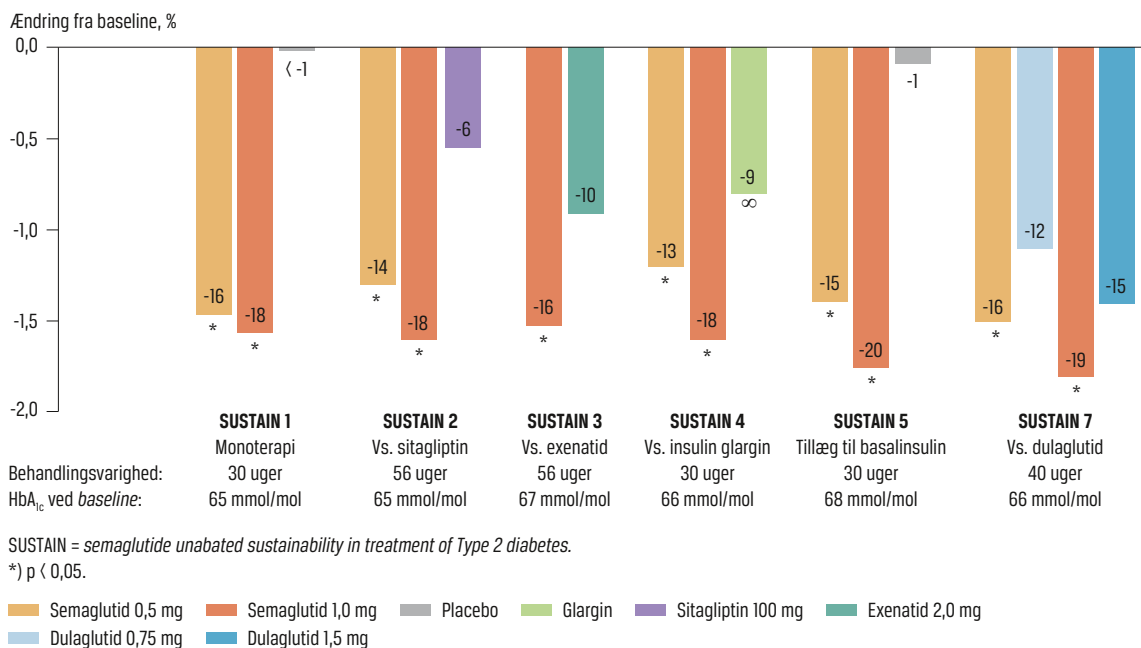
## Farmakokinetik

Semaglutid er 94% identisk med humant GLP-1 og har en halveringstid på ca. 165 timer, hvilket betyder, at

**TABEL 1 /** Oversigt over patientkarakteristika i SUSTAIN 1-7-studierne.

	SUSTAIN 1	SUSTAIN 2	SUSTAIN 3	SUSTAIN 4	SUSTAIN 5	SUSTAIN 7	SUSTAIN 6 (CVOT)
Terapi	Semaglutid vs. placebo Monoterapi	Semaglutid vs. sitagliptin Tillæg til OAD	Semaglutid vs. exenatid 2,0 mg Tillæg til OAD	Semaglutid vs. insulin glargin Tillæg til OAD	Semaglutid vs. placebo Tillæg til insulin	Semaglutid vs. dulaglutid Tillæg til metformin	Semaglutid vs. placebo Tillæg til OAD ± insulin
Varighed, uger	30	56	56	30	30	40	104
Randomiserede, n	388	1.231	813	1.089	397	1.201	3.232
Alder, år, gennemsnit (± SD)	53,7 (± 11,3)	55,1 (± 10,0)	56,6 (± 10,7)	56,5 (± 10,4)	58,8 (± 10,1)	56 (± 10,6)	64,6 (± 7,4)
Diabetesvarighed, år, gennemsnit (± SD)	4,2 (± 5,5)	6,6 (± 5,1)	9,2 (± 6,3)	8,6 (± 6,3)	13,3 (± 7,8)	7,4 (± 7,7)	13,9 (± 8,1)
Vægt, kg, gennemsnit (± SD)	91,9 (± 23,8)	89,5 (± 20,3)	95,8 (± 21,5)	93,5 (± 21,8)	91,7 (± 21,0)	95,2 (± 22,6)	92,1 (± 20,6)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , gennemsnit (± SD)	32,9 (± 7,7)	32,5 (± 6,2)	33,8 (± 6,7)	33,0 (± 6,5)	32,2 (± 6,2)	33,5 (± 6,8)	32,8 (± 6,2)
HbA <sub>1c</sub> , gennemsnit (± SD)							
%	8,1 (± 0,9)	8,1 (± 0,9)	8,3 (± 1,0)	8,2 (± 0,9)	8,4 (± 0,8)	8,2 (± 0,9)	8,7 (± 1,5)
mmol/mol	65 (± 9,3)	65 (± 9,8)	67 (± 10,9)	66 (± 9,8)	68 (± 9,0)	66 (± 10,1)	72 (± 16)
FPG, mmol/l, gennemsnit (± SD)	9,3 (± 2,6)	9,4 (± 2,3)	10,5 (± 2,7)	9,7 (± 2,8)	8,6 (± 2,9)	9,7 (± 2,5)	-

CVOT = cardiovascular outcome trial; FPG = fasting plasma glucose; HbA<sub>1c</sub> = glykeret hæmoglobin; OAD = orale antidiabetika; SD = standardafvigelse; SUSTAIN = *semaglutide unabated sustainability in treatment of Type 2 diabetes*.



**FIGUR 1 /** Ændringer i niveauet af glykeret hæmoglobin (HbA<sub>1c</sub>) fra randomisering til slut i SUSTAIN-studierne 1-5 og 7. Søjlestørrelse angiver ændring i procent, og tal i søjle angiver ændring i mmol/mol.

det er velegnet til administration én gang ugentligt [6]. Halveringstiden af semaglutid er uafhængig af hepatisk og renal sygdom [7]. T<sub>max</sub> ses 25-40 timer efter injektion [6].

### Resultater fra kliniske fase 3-studier

I fase 3-udviklingsprogrammet SUSTAIN 1-7 er der inkluderet 8.416 patienter [8-14]. SUSTAIN 6-studiet er et kardiovaskulært endepunktsstudie [13]. Varigheden af studierne er 30-52 uger, bortset fra SUSTAIN 6-studiet, hvor den gennemsnitlige opfølgningstid var 104 uger. Semaglutid er sammenlignet med placebo i monoterapi, som tillæg til metformin, til to antidiabetika eller til insulinbehandling og er blevet sammenlignet med sitagliptin, exenatid (én gang om ugen), dulaglutid (én gang om ugen) og insulin glargin [8-12, 14]. Patienterne i studierne havde en glykeret hæmoglobin (HbA<sub>1c</sub>)-værdi på 53-91 mmol/mol (7,0-10,5%) ved inklusionen, og diabetesvarigheden var 4,6-13 år. Karakteristika for deltagerne i studierne er summeret i **Tabel 1**. I SUSTAIN-studierne er der benyttet semaglutid 0,5-1,0 mg én gang om ugen som vedligeholdelsesdosis.

### Semaglutids effekt på glykeret hæmoglobin

Semaglutid 0,5 mg medførte en reduktion i HbA<sub>1c</sub>-værdien på 13-16 mmol/mol (1,2-1,5%) og den højeste dosis (1,0 mg) medførte en reduktion på 16-20 mmol/mol (1,5-1,8%) (**Figur 1**). HbA<sub>1c</sub>-værdien var ved behandlingsstart 65-68 mmol/mol (8,1-8,4%), og 67-79% af patienterne opnåede en HbA<sub>1c</sub>-værdi på under 53 mmol/mol (7,0%) [8-12, 14]. Der var en større re-

duktion i HbA<sub>1c</sub>-niveauet med semaglutid end med dipeptidylpeptidase (DPP-4)-hæmmeren sitagliptin (forskel: 12 mmol/mol (1,2%)), exenatid én gang om ugen (forskel: 7 mmol/mol (0,7%)) og dulaglutid 1,5 mg (forskel: 4 mmol/mol (0,4%)) [9, 10, 14]. Semaglutid var også mere effektiv til reduktion af HbA<sub>1c</sub>-niveauet end insulin glargin (18 vs. 9 mmol/mol (1,8 vs. 0,9%)) [11]. Endvidere viser **Figur 1**, at 1,0 mg semaglutid adderet til basalinsulin medførte en signifikant forbedring af den glykæmiske kontrol på 1,8% (20 mmol/mol (1,8%)) [12]. Der er ikke publiceret resultater, hvor semaglutid 0,5 mg og 1,0 mg én gang om ugen er sammenlignet med liraglutid 1,8 mg dagligt.

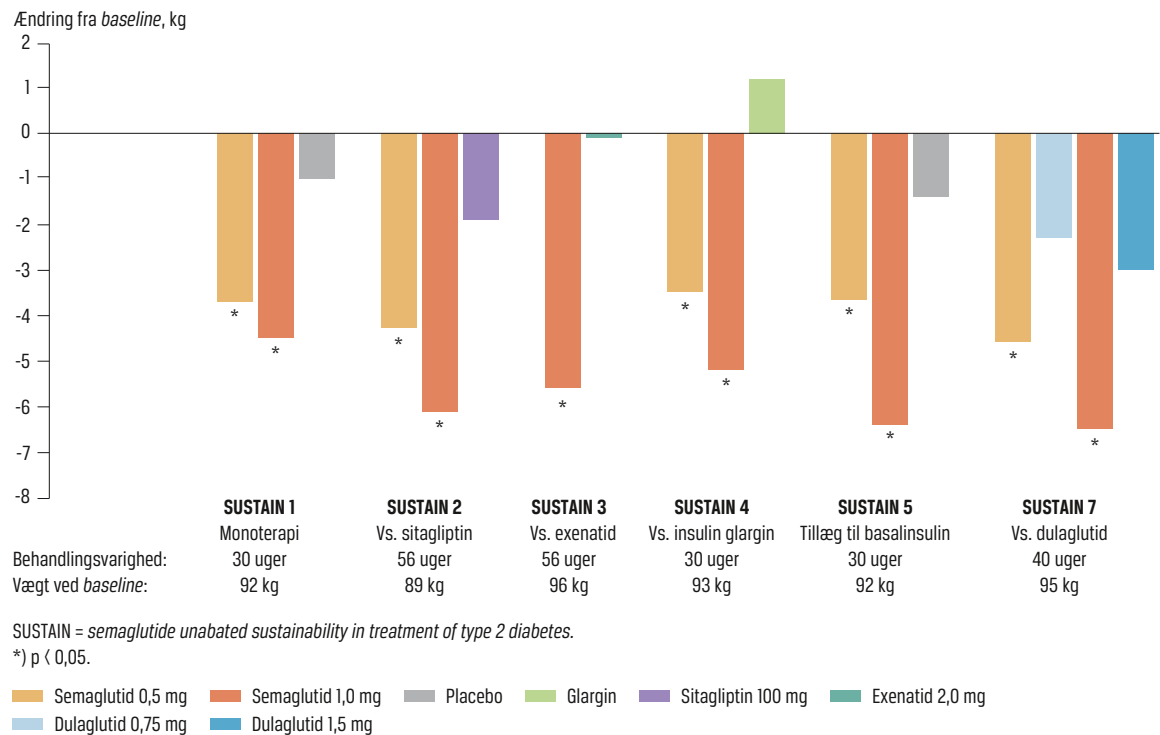
### Semaglutids effekt på kropsvægt

Vægttabet med semaglutid 0,5 mg var i SUSTAIN-studierne 3,5-4,6 kg og med 1,0 mg 4,5-6,5 kg (**Figur 2**) [8-12, 14]. For begge doser var vægttabet signifikant større end ved behandling med placebo og ved GLP-1-RA exenatid én gang ugentligt (vægttab: 1,9 kg) og dulaglutid (vægttab: 3,0 kg) én gang ugentligt [10, 14].

### Semaglutids effekt på blodtryk, puls og lipider

Behandling med semaglutid reducerede det systoliske blodtryk med 2-6 mmHg mere end komparatorer, mens der ingen forskel fandtes i det diastoliske blodtryk [8-12, 14]. Pulsen blev øget 0,5-2,6 slag/min mere end i komparatorgrupperne [8-12, 14]. Sammenlignet med andre GLP-1 RA var pulsstigningen 4,0 slag/min med semaglutid 1,0 mg mod 2,4 slag/min med dulaglutid 1,5 mg (p = 0,03) og 2,1 slag/min med semaglutid 1,0 mg mod 1,1 slag/min med exenatid 2,0 mg (p = 0,10) [10,

**FIGUR 2 /** Ændringer i kropsvægt fra randomisering til slut i SUSTAIN-studierne 1-5 og 7.



14]. Semaglutid medførte desuden en mindre forbedring i niveauerne af fastetotal-, lavdensitetslipoprotein (LDL)-, højdensitetslipoproteinkolesterol og triglycerider end placebo og komparatorer [8-12, 14].

#### Semaglutids effekt på kardiovaskulær sygdom

Den kardiovaskulære sikkerhed ved behandling med semaglutid er undersøgt i SUSTAIN 6-studiet (n = 3.297), hvor opfølgningstiden var 104 uger [13]. Det primære sammensatte endepunkt: død af hjerte-kar-sygdom, ikkefatalt myokardieinfarkt og ikkefatal apoplexia cerebri blev signifikant reduceret med 26% (p < 0,001) i gruppen, som blev behandlet med semaglutid (108 (6,6%) vs. 146 (8,9%) hændelser) sammenlignet med placebo. Forekomsten af ikkefatalt myokardieinfarkt blev reduceret med 26% (47 vs. 64 hændelser, p = 0,12) og ikkefatal apoplexia cerebri med 39% (27 vs. 44 hændelser, p = 0,04).

Kardiovaskulær og total mortalitet var ikke forskellig fra mortaliteten ved placebobehandling [13].

I SUSTAIN 6-studiet var det gennemsnitlige vægttab 4,9 kg med semaglutid 1,0 mg og 0,5 kg i placebo-grupperne [13]. HbA<sub>1c</sub>-værdien blev reduceret med 12 mmol/mol (1,1%) ved behandling med semaglutid 0,5 mg og med 15 mmol/mol (1,4%) ved semaglutid 1,0 mg, hvilket også skal ses på baggrund af, at der blev adderet flere perorale antidiabetika, og flere påbegyndte insulinbehandling i placebo-gruppen [13]. Semaglutid havde ikke signifikant effekt på faste-LDL-niveauet, men reducerede niveauet af triglycerider.

Semaglutid beskyttede bedre mod forværring i diabetisk nefropati end placebo, hvilket primært kan forklares ved en reduktion i faldet af estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) og i forekomsten af makroalbuminuri [13]. Risikoen for en forværring i diabetisk retinopati var større ved behandling med semaglutid (50 personer, 3,0%) end ved placebo (29 personer, 1,8%) (p = 0,02). Forklaringen på dette er formentlig det hurtige og store fald i HbA<sub>1c</sub>-niveauet [15], der er et fænomen, som er beskrevet under aggressiv insulinbehandling med store reduktioner i HbA<sub>1c</sub>-niveauet [16]. Der var ingen forskel i forekomsten af pankreatitis, galdevejslidelser eller cancer mellem de grupper, som blev behandlet med semaglutid, og de grupper, som fik placebo [13]. I alt 5,7% og 9,4% stoppede med semaglutid hhv. 0,5 mg og 1,0 mg pga. kvalme, opkastning eller diarré. I placebo-grupperne stoppede hhv. 1,2% og 1,0% med behandlingen [13].

#### BIVIRKNINGER UNDER BEHANDLING MED SEMAGLUTID

De velkendte bivirkninger ved behandling med en GLP-1-RA er kvalme, evt. opkastninger, diarré, fornemmelse af udspilet abdomen, dyspepsi eller forstoppelse, der dog oftest er forbigående og ses i de første uger af behandlingen [8-14]. Kvalme, som er den hyppigste bivirkning, opleves af flere patienter, som bliver behandlet med en dosis semaglutid på 1,0 mg end af patienter, som bliver behandlet med en dosis semaglutid på 0,5 mg [8-12, 14]. I SUSTAIN-programmet oplevede 17-

24% kvalme ved behandling med semaglutid mod 4-8% ved placebo eller insulinbehandling [8-14]. I de to studier, hvor man sammenlignede semaglutid med andre GLP-1-RA oplevede 12% kvalme med exenatid én gang om ugen mod 22% med semaglutid 1,0 mg [10], og 20% registrerede kvalme med dulaglutid- og 21% ved semaglutidbehandling [14]. Der var flere, der stoppede behandlingen med semaglutid end med dulaglutid (10% vs. 7%), og i det andet studie stoppede 9% behandlingen med semaglutid og 7% behandlingen med exenatid én gang om ugen [10, 14].

Hypoglykæmi forekom sjældent i studierne, medmindre semaglutid blev kombineret med insulin- eller sulfonylurinstofbehandling.

Lige siden GLP-1RA blev introduceret, har der været diskussion om, hvorvidt de kunne inducere pankreatitis eller disponere til pancreascancer [17]. I SUSTAIN-studierne var der ingen øget forekomst af pankreatitis eller pancreascancer [8-14]. Der blev observeret tilfælde af thyroideacancer i de grupper, som blev behandlet med semaglutid [9, 14].

### SEAGLUTID SOM ORAL BEHANDLING AF TYPE 2-DIABETES

Der er udviklet en ny formulering af semaglutid, der kan indtages fastende i tabletform og optages fra mavesækken til blodet [18]. Oral semaglutid, der doseres med op til 14 mg én gang dagligt, vil formentlig blive markedsført i Danmark i 2020. De foreløbige resultater med oral semaglutid tyder på, at effekten på HbA<sub>1c</sub>-niveauet og kropsvægt svarer til effekten af semaglutid 0,5 mg givet subkutan én gang om ugen [19]. I et dobbeltblindet studie, hvor man sammenlignende oral semaglutid med liraglutid, var reduktionen i HbA<sub>1c</sub>-niveauet efter 26 ugers behandling 12 mmol/mol (1,2%) med 14 mg semaglutid og 11 mmol/mol (1,1%) med 1,8 mg liraglutid, hvilket ikke var signifikant forskelligt [20]. Vægttabene var hhv. 4,4 og 3,1 kg ( $p = 0,003$ ) [20].

PIONEER 6 er et kardiovaskulært endepunktsstudie med oralt indtaget semaglutid 14 mg dagligt [21]. Efter i gennemsnit 16 måneders opfølgning af 3.183 patienter med type 2-diabetes var det primære endepunkt død af hjerte-kar-sygdom, ikkefatalt myokardieinfarkt og ikkefatal apoplexia cerebri reduceret med 21% (61 vs. 76 hændelser), hvilket ikke var statistisk signifikant forskelligt fra effekten af placebo. Kardiovaskulær og total mortalitet var reduceret med hhv. 51% (15 vs. 30 døde,  $p = 0,03$ ) og 49% (23 vs. 45 døde,  $p = 0,008$ ) sammenlignet med placebo [22].

### SEAGLUTID TIL BEHANDLING AF FEDME OG OVERVÆGT

Semaglutid er ved at blive udviklet som et lægemiddel til behandling af fedme og overvægt. Daglig injektion

med 0,4 mg medførte efter 52 uger et vægttab på 17,8 kg (svarende til 13,8% kropsvægt vs. 2,3% med placebo) mod 7,8% med liraglutid 3,0 mg, og omkring 30% tabte sig mere end 20% af kropsvægten [23]. I fase 3-udviklingsprogrammet doseres semaglutid 2,4 mg én gang ugentlig som subkutan injektion. Der er endnu ikke publiceret resultater med 2,4 mg én gang om ugen.

### DISKUSSION OG KONKLUSION

SUSTAIN-studierne har vist, at semaglutid er mere effektivt til reduktion af HbA<sub>1c</sub>-niveauet og kropsvægt end placebo, DPP-4-hæmmer, andre GLP-1-RA og basalinsulin [9, 11, 12, 14]. Behandling med semaglutid vil i kombination med andre antidiabetika kunne være med til at udsætte behovet for insulinbehandling og vil i kombinationsbehandling med basalinsulin reducere insulinbehovet og derved risikoen for hypoglykæmi samt den vægtstigning, der normalt er associeret med insulinbehandling uden en GLP-1-RA [24].

Semaglutid reducerede signifikant risikoen for det sammensatte endepunkt: kardiovaskulær mortalitet, ikkefatalt myokardieinfarkt og ikkefatal apoplexia cerebri, mens der ingen effekt fandtes på kardiovaskulær eller total mortalitet [13]. Bivirkningerne ved semaglutid er de velkendte fra brugen af GLP-1-RA, hvor de hyppigste er gastrointestinale gener i form af kvalme, opkastninger og diarré. Semaglutid synes at have flere bivirkninger end de øvrige GLP-1-RA [10, 14]. Risiko for hypoglykæmi er lille, medmindre semaglutid kombineres med insulin eller sulfonylurinstof.

Der bør være øget opmærksomhed ved ordination af semaglutid til patienter, som har svær retinopati i dårlig glykæmisk kontrol og er i insulinbehandling, idet der stadig savnes viden om risikoen for forværring i retinopati [12, 15]. Hos patienter med svær nedsat leverfunktion og nyresygdom (eGFR < 15 ml/min) opfordres der til forsigtighed pga. manglende erfaring.

I de nyligt opdaterede europæiske og amerikanske kliniske retningslinjer og den seneste danske kliniske vejledning om behandlingen af type 2-diabetes anbefales metformin som basisbehandling, og som lægemiddel nummer to efter metformin anbefales liraglutid eller en SGLT-2-hæmmer til patienter med etableret hjertesygdom [25]. Formentlig vil semaglutid også blive anbefalet til denne gruppe patienter pga. den bedre effekt på den glykæmiske kontrol og kropsvægten samt den påviste reduktion i risikoen for en kardiovaskulær hændelse. Ingen studier har vist, at GLP-1-RA beskytter mod hjerte-kar-sygdom hos patienter uden etableret hjerte-kar-sygdom [13, 26]. GLP-1-RA, inklusive semaglutid, har ingen effekt haft på hjertesvigt, hvorfor en SGLT-2-hæmmer anbefales til denne gruppe patienter [13, 25-27].

**SUMMARY**

Amalie Dyhrberg Boje, Christian Rimer Juhl,  
Signe Sørensen Torekov & Sten Madsbad:

The glucagon-like peptide-1 receptor-agonist semaglutide  
Ugeskr Læger 2019;181:V03190155

Semaglutide is a glucagon-like peptide-1 receptor-agonist (GLP-1 RA), which is injected subcutaneously once a week for treatment of Type 2 diabetes. In this review, the present results of semaglutide treatment are presented. Semaglutide has been evaluated in more than 8,000 patients across the spectrum of Type 2 diabetes. Trials with semaglutide have demonstrated superiority with sustained improved glycaemic control and weight loss compared to oral antidiabetic agents, other GLP-1 RAs and basalinsulin. In addition, semaglutide significantly decreased the occurrence of cardiovascular events compared with standard pharmacological diabetic treatment combined with placebo.

**KORRESPONDANCE:** Amalie Dyhrberg Boje.  
E-mail: amaliedyhrbergboje@gmail.com

**ANTAGET:** 20. august 2019

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 7. oktober 2019

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR**

- Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:317-32.
- Lau J, Bloch P, Schaffer L et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem* 2015;58:7370-80.
- Kapitza C, Dahl K, Jacobsen JB et al. Effects of semaglutide on beta cell function and glycaemic control in participants with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2017;60:1390-9.
- 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;20:610-9.
- Blundell J, Finlayson G, Axelsen M et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1242-51.
- Hall S, Isaacs D, Clements JN. Pharmacokinetics and clinical implications of semaglutide: a new glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1529-38.
- Marbury TC, Flint A, Jacobsen JB et al. Pharmacokinetics and tolerability of a single dose of semaglutide, a human glucagon-like peptide-1 analog, in subjects with and without renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:1381-90.
- Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:251-60.
- Ahren B, Masmiquel L, Kumar H et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:341-54.
- Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide er in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomised clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41:258-66.
- Aroda VR, Bain SC, Cariou B et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:355-66.
- Rodbard HW, Lingvay I, Reed J et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2291-301.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
- Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:275-86.
- Vilsboll T, Bain SC, Leiter LA et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:889-97.
- Group DCaCTR, Nathan DM, Genuth S et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- Monami M, Nreu B, Scatena A et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1233-41.
- Granhall C, Donsmark M, Blicher TM et al. Safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of the novel oral human GLP-1 analogue, oral semaglutide, in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2019;58:781-91.
- Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML et al. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1460-70.
- 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.
- Bain SC, Mosenzon O, Archavaleta R et al. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:499-508.
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-51.
- O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet* 2018;392:637-49.
- Eng C, Kramer CK, Zinman B et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2228-34.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. *Diabetes Care* 2018;41:2669-701.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- Verma S, Juni P, Mazer CD. Pump, pipes, and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all? *Lancet* 2019;393:3-5.