

**EFIKASI LIRAGLUTIDE DALAM TATALAKSANA OBESITAS PADA PASIEN DEWASA
DIABETIK DAN NON-DIABETIK****Arya Adi Bramasta¹, Diana Novitasari^{2*}**¹Progam Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara²Departemen Ilmu Penyakit Dalam Bagian Endokrin Metabolik Diabetes, RSUD
K.R.M.T Wongsonegoro

Email Korespondensi: diana_budiharto@yahoo.com

Disubmit: 02 November 2023

Diterima: 21 Desember 2023

Diterbitkan: 01 Februari 2024

Doi: <https://doi.org/10.33024/mnj.v6i2.12883>**ABSTRACT**

Obesity has become increasingly prevalent and is responsible for numerous other conditions like type 2 diabetes, hypertension, and cancer, contributing to a significant burden of disease. According to guidelines, managing obesity demands a multifaceted strategy that includes initiation of a comprehensive lifestyle intervention program and pharmacotherapy. Currently, evidence has emerged of a new era of pharmacotherapy to support weight management, one of which is liraglutide. Liraglutide is a GLP-1 RA that has been proven to be effective effective for weight loss in both diabetic and non-diabetic patients. Apart from reducing body weight, liraglutide was also found to be useful in reducing HbA1c levels in diabetic patients. Currently, liraglutide therapy for obesity is advised to be administered at a dose of 3 mg, with a gradual titration. The most common side effects are related to the gastrointestinal system such as nausea and vomiting.

Keywords: *Liraglutide, Obesity, Overweight, Diabetes, Non-diabetes***ABSTRAK**

Prevalensi obesitas telah meningkat pesat dan berhubungan dengan banyak penyakit lainnya seperti T2DM, hipertensi hingga kanker sehingga menimbulkan beban penyakit yang tinggi. Pedoman merekomendasikan pendekatan multifaktorial untuk tatalaksana obesitas, mencakup inisiasi program intervensi gaya hidup yang komprehensif dan farmakoterapi. Saat ini telah muncul bukti era baru farmakoterapi untuk mendukung pengelolaan berat badan, salah satunya adalah liraglutide. Liraglutide adalah GLP-1 RA yang telah ditemukan efektif untuk menurunkan berat badan pada pasien diabetik dan non-diabetik. Selain menurunkan berat badan, liraglutide juga ditemukan bermanfaat dalam menurunkan kadar HbA1c pada pasien diabetik. Saat ini, penggunaan liraglutide direkomendasikan pada dosis 3 mg untuk terapi obesitas, dengan cara pemberian dititiasi perlahan. Efek samping yang paling umum terjadi yaitu terkait dengan sistem gastrointestinal seperti mual dan muntah.

Kata Kunci: *Liraglutide, Obesitas, Overweight, Diabetes, Non-Diabetes*

PENDAHULUAN

Obesitas biasanya didefinisikan oleh indeks massa tubuh (IMT) ≥ 30 kg/m², namun pada populasi Asia, cut-off yang digunakan lebih rendah yaitu ≥ 25 kg/m². (Tilina et al., 2021) Secara garis besar, obesitas berarti kelebihan berat badan terhadap tinggi badan. (Gadde et al., 2018) Obesitas didefinisikan sebagai suatu penyakit neurobehavioral kronik, relapsing, dan multifaktorial, dimana terjadi peningkatan jumlah lemak dalam tubuh dan mempromosikan disfungsi jaringan adiopsa dari massa lemak tersebut terhadap tubuh, sehingga menyebabkan konsekuensi metabolik, biomekanik dan psikososial. (Timothy Garvey, 2019) Obesitas adalah hasil dari ketidakseimbangan antara asupan energi harian dan pengeluaran energi yang mengakibatkan penambahan berat badan yang berlebihan. (Anderson et al., 2023; Baker et al., 2022; Durrer Schutz et al., 2019)

Obesitas adalah masalah kesehatan yang signifikan pada populasi global, dimana insidennya terus meningkat. Pada tahun 1950-an, prevalensi obesitas adalah 10.2% pada pria dan 13.9% pada wanita. Pada tahun 2018, angka ini meningkat pesat menjadi 43.0% pada pria dan 41.9% pada wanita. Tingginya prevalensi obesitas juga meningkatkan kejadian penyakit kronik tidak menular lainnya seperti diabetes mellitus tipe 2 (DMT2), hipertensi dan penyakit jantung. (Durrer Schutz et al., 2019; Gadde et al., 2018) Dalam 7 dekade terakhir ini, obesitas merupakan faktor risiko independen untuk beberapa kondisi pada orang dewasa usia <65 tahun dikaitkan dengan 10 - 20% dari semua kasus kanker, 50-85% dari semua kasus diabetes mellitus (T2DM) tipe 2, dan 15-30% dari semua kasus

osteoarthritis. (Anderson et al., 2023)

Meskipun beban kesehatannya yang tinggi, terapi yang tersedia untuk obesitas terbatas. Terapi lini pertama untuk obesitas adalah adaptasi gaya hidup intensif dengan pengurangan asupan kalori dan peningkatan aktivitas fisik. (Trenson et al., 2022) Penurunan berat badan sebesar 5 - 10% telah terbukti mengurangi komplikasi terkait obesitas dan meningkatkan kualitas hidup ; namun, penurunan berat badan sulit dipertahankan hanya dengan intervensi gaya hidup. (Pi-Sunyer et al., 2015) Saat ini telah muncul bukti era baru farmakoterapi untuk mendukung pengelolaan berat badan, seperti naltrexon, bupropion, orlistat, tirzepatide, dan agonis reseptor GLP-1 (GLP-1 RA) seperti liraglutide. (Trenson et al., 2022)

Liraglutide bersifat 97% homolog terhadap GLP-1 manusia, dan disetujui untuk pengobatan diabetes tipe 2 (T2DM) dengan dosis hingga 1,8 mg sekali sehari. Penurunan berat badan dengan liraglutide bergantung pada dosis hingga 3,0 mg sekali sehari. dan dimediasi oleh berkurangnya nafsu makan dan asupan energi. (Pi-Sunyer et al., 2015) Dalam uji klinis double-blind pada pasien obesitas, pasien yang menggunakan liraglutide 3 mg per hari di atas saran gaya hidup kehilangan rata-rata 8,0% berat badan mereka setelah 56 minggu, 5,3% lebih banyak dibandingkan kelompok plasebo. (Garvey et al., 2020) Perawatan ini juga memberikan manfaat pada pasien dengan obstructive sleep apnea (OSA) (Trenson et al., 2022) dan polycystic ovarian syndrome (PCOS) yang keduanya berhubungan dengan obesitas. (Elkind-Hirsch et al., 2022; Trenson et al., 2022) Ulasan ini bertujuan untuk mengumpulkan dan mengevaluasi penggunaan

liraglutide dalam pengobatan obesitas pada pasien diabetes dan non-diabetes.

KAJIAN PUSTAKA

Obesitas, suatu permasalahan kesehatan publik yang kompleks dan merata, ditandai oleh penumpukan jaringan adiposa yang berlebihan, umumnya ditentukan oleh Organisasi Kesehatan Dunia dengan menggunakan ambang Indeks Massa Tubuh (BMI) sebesar 30 kg/m^2 atau lebih tinggi. Selain itu, obesitas sentral, yang ditunjukkan oleh pengukuran lingkar pinggang melebihi 102 cm pada pria dan 88 cm pada wanita, menambah dimensi tambahan dalam penilaian tersebut. Implikasi klinis dari obesitas sangat luas dan terdokumentasi dengan baik, memberikan kontribusi yang signifikan terhadap sejumlah masalah kesehatan, termasuk penyakit kardiovaskular, diabetes tipe 2, beberapa jenis kanker, dan gangguan muskuloskeletal. Namun, sebuah permasalahan yang relevan dalam wacana medis berkaitan dengan aplikabilitas dan ketepatan kriteria standar ini, terutama mengenai relevansinya dalam kelompok usia lanjut. Perubahan fisiologis yang terkait dengan usia, yang tidak sepenuhnya diperhitungkan dalam metrik ini, menimbulkan perdebatan yang dibenarkan mengenai efektivitas mereka dalam mengevaluasi risiko kesehatan yang terkait dengan obesitas pada individu lanjut usia. (Destra et al., 2023; Holly et al., 2019)

Liraglutide adalah analog GLP-1 manusia yang bersifat tahan lama dengan homologi asam amino sebesar 97% dengan GLP-1 endogen manusia. Homologi 97% ini dicapai dengan mengganti arginin dengan lisin pada posisi 34 dari GLP-1 endogen. GLP-1 endogen terurai

dengan cepat oleh dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), dan efek insulinnya berlangsung singkat. Liraglutide mengandung molekul asam lemak yang berikatan dengan albumin dan memperpanjang setengah-hidup struktur tersebut. Reseptor untuk GLP-1 ditemukan di sel alfa dan beta pankreas; sistem saraf pusat dan perifer; serta jantung, paru-paru, dan saluran pencernaan (GI). Melalui pesan intraseluler adenosin monofosfat siklik (cAMP), liraglutide menyebabkan insulin disekresi dalam kehadiran kadar glukosa yang tinggi. Karena lokasi reseptor, liraglutide juga menghambat sekresi glukagon dan menunda pengosongan lambung. (Mehta et al., 2017; Trujillo et al., 2021).

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini merupakan literature review yang bertujuan untuk mengumpulkan dan mengevaluasi penggunaan liraglutide dalam pengobatan obesitas pada pasien diabetes dan non-diabetes. Pencarian literatur bahasa Inggris dilakukan dengan menggunakan istilah pencarian PubMed: "liraglutide", "glucagon-like peptide -1 receptor agonist", "Obesitas", "Overweight", dan "randomized controlled trial". Artikel dan referensi yang relevan dengan subjek ditinjau dan referensi tambahan yang diketahui penulis disertakan.

PEMBAHASAN Fisiologi GLP-1

GLP-1 adalah hormon incretin endogen yang disekresi oleh sel L usus halus di ileum distal dan kolon proksimal setelah konsumsi glukosa dan karbohidrat lain, yang memiliki konsentrasi rendah selama puasa. Reseptor GLP-1 termasuk dalam

keluarga reseptor berpasangan G-protein dan terutama diekspresikan di pankreas, sistem saraf pusat, dan saluran pencernaan, juga ditemukan di jantung, ginjal, pembuluh darah, dan sistem saraf tepi. (Collins & Costello, 2023) Setelah GLP-1 berikatan dengan reseptornya, sel beta pankreas meningkatkan produksi insulin dengan cara yang bergantung pada glukosa karena peningkatan kadar cyclic adenosine monophosphate (cAMP) intraseluler. Hal ini juga meningkatkan kelangsungan hidup dan proliferasi sel beta pancreas. Selain itu, GLP-1 menghambat sekresi glukagon oleh sel alfa pankreas, mengurangi produksi glukosa hati. (Holst, 2007) Efek biologis lain dari GLP-1 endogen termasuk memperlambat pengosongan lambung, meningkatkan rasa kenyang postprandial, dan mengurangi nafsu makan dan konsumsi makanan dengan memodulasi sistem saraf pusat. GLP-1 mempengaruhi neuron nukleus paraventricular dan nucleus arkuata di hipotalamus, melemahkan sinyal orexigenic dan mengurangi nafsu makan. Efek biologis GLP-1 dibatasi oleh waktu paruh yang singkat <2 menit karena degenerasi yang cepat oleh dipeptidyl peptidase IV (DPP-4). (Collins & Costello, 2023; Tilinca et al., 2021)

Overview Profil Liraglutide

GLP-1 adalah hormon peptida 30 asam amino dengan waktu paruh pendek (1,5 menit setelah pemberian dosis intravena dan 1,5 jam setelah pemberian dosis subkutan pada manusia). (Knudsen & Lau, 2019) Liraglutide adalah salah satu jenis GLP-1 RA long-acting. (Tilinca et al., 2021) Liraglutide adalah obat yang merupakan analog dari hormon incretin usus GLP-1 yang dihasilkan oleh teknologi DNA

rekombinan. (Cornejo-Estrada et al., 2023) Liraglutide ditemukan selama penelitian turunan GLP1 yang dimaksudkan untuk meningkatkan waktu paruh plasma dibandingkan dengan GLP1 manusia. Terdapat beberapa modifikasi pada liraglutide yaitu: lisin pada posisi 34 digantikan oleh arginin, memiliki rantai asam lemak 16 karbon dengan spacer asam glutamat. Modifikasi ini memperpanjang waktu paruh liraglutide dalam plasma hingga 13 jam setelah pemberian subkutan. Seperti GLP-1, liraglutide mengaktifkan reseptor GLP-1, menyebabkan pelepasan insulin dengan adanya peningkatan konsentrasi glukosa, dan menurunkan sekresi glucagon. (Cornejo-Estrada et al., 2023; Tilinca et al., 2021)

Liraglutide sangat terikat pada protein (98%) karena adanya rantai asam lemak dan memiliki volume distribusi yang besar. Waktu paruhnya pada orang sehat dan penderita diabetes tipe 2 adalah 13 jam, sehingga dapat diberikan secara subkutan sekali sehari. Obat ini tidak mengganggu sistem sitokrom P450 dan diperkirakan dieliminasi melalui hati dan ginjal dalam jumlah kecil. (Collins & Costello, 2023; Drucker et al., 2010; Mehta et al., 2017)

Mekanisme Kerja Liraglutide Dalam Manajemen Obesitas

Mekanisme kerja GLP-1 pada pengurangan asupan makanan terutama dimediasi melalui jalur sistem saraf perifer dan pusat. Liraglutide secara langsung merangsang neuron POMC dan menghambat neuron neuropeptida-Y (NPY) dan Agouti-related peptida (AgRP) di nukleus arkuata sehingga menghasilkan penurunan rasa lapar dan peningkatan rasa kenyang. Tindakan ini juga dapat dikaitkan dengan efek pada area otak lainnya

seperti sistem mesolimbik yang mengakibatkan berkurangnya sinyal imbalan yang disebabkan oleh makanan dan karenanya menurunkan nafsu makan atau perilaku mencari makanan. (Tilinca et al., 2021) Agonis reseptor GLP-1 pemberian sistemik memperlambat pengosongan lambung, mengurangi asupan makanan, dan mengurangi berat badan. (Alruwaili et al., 2021; Ladenheim, 2015) Dosis liraglutide tertinggi yang direkomendasikan untuk indikasi terapi obesitas adalah 3,0 mg per hari; Namun, juga dipasarkan dengan dosis 1,8 mg untuk diabetes. (Cornejo-Estrada et al., 2023)

Bukti Klinis Liraglutide dalam Manajemen Obesitas pada Populasi Diabetes

Sebagian besar pasien T2DM juga mengalami obesitas, namun pengobatan dengan beberapa obat diabetes, termasuk insulin, justru dapat menyebabkan penambahan berat badan. Satiety and Clinical Adiposity—Liraglutide Evidence (SCALE) adalah uji coba RCT multinasional, multisenter selama 56 minggu pada individu dengan overweight atau obesitas dan T2DM yang diobati dengan insulin basal dan ≤ 2 jenis obat hipoglikemik oral (OHO). Dalam uji klinis ini, liraglutide 3.0 mg ditemukan mampu menghasilkan penurunan berat badan dan meningkatkan kontrol glikemik meskipun dosis insulin basal yang digunakan lebih rendah dan tanpa peningkatan kejadian hipoglikemik. Individu yang diberi liraglutide 3,0 mg memiliki rata-rata perubahan berat badan -5,8% setelah 56 minggu, dibandingkan dengan -1,5% dengan plasebo (perbedaan antar kelompok -4,3% [95% confidence interval [CI] -5,5; -3,2]; $P < 0,0001$). Dengan liraglutide 3,0 mg, 51,8% individu mencapai penurunan berat badan $\geq 5\%$ dibandingkan 24,0% dengan plasebo

(odds ratio [OR] 3,41 [95% CI 2,19; 5,31]; $P < 0,0001$). Selain perubahan berat badan, Liraglutide 3,0 mg dikaitkan dengan penurunan rata-rata HbA1c yang jauh lebih besar serta lebih sedikit kebutuhan insulin dibandingkan kelompok plasebo. (Garvey et al., 2020; Janez et al., 2022)

Dalam penelitian lain oleh Ghanim et al, liraglutide 1,8 mg/hari diberikan selama 6 bulan sebagai tambahan terapi insulin pada pasien diabetes tipe 1 (T1DM). Intervensi ini menghasilkan peningkatan kontrol glikemik, penurunan berat badan, dan penurunan tekanan darah sistolik (TDS). Tidak ada peningkatan episode hipoglikemik. Berat badan turun secara signifikan setelah liraglutide sebagian besar dalam bentuk hilangnya massa lemak (termasuk lemak visceral) tanpa perubahan pada massa tanpa lemak. TDS juga turun setelah pengobatan liraglutide. HbA1c turun $0,41 \pm 0,18\%$ dari awal setelah pemberian liraglutide ($p=0,001$) dan $0,29 \pm 0,19\%$ dibandingkan dengan plasebo ($p=0,1$). Liraglutide juga menstimulasi mekanisme yang terlibat dengan peningkatan oksidasi lipid dan termogenesis sekaligus menjaga massa tubuh tanpa lemak. Liraglutide menyebabkan peningkatan signifikan ekspresi adipose tissue triglyceride lipase (ATGL), carnitine palmitoyl transferase-1 (CPT-1), uncoupling proteins (UCP)-1 dan 2, iodothyronine deiodinase tipe II (DIO-2) dan peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) α , γ and δ ; semuanya merupakan marker untuk peningkatan oksidasi lipid dan termogenesis. (Ghanim et al., 2020)

Dalam uji coba Liraglutide Effect and Action in Diabetes - 2 (LEAD-2), penurunan berat badan tercatat pada kelompok liraglutide (hingga 2,8 kg) yang bersifat dose-dependent dibandingkan dengan

kelompok glimepiride, yang justru menunjukkan penambahan berat badan. Dalam uji coba LEAD-5, liraglutide menghasilkan penurunan berat badan yang signifikan vs plasebo (perbedaan antar kelompok $-1,39$ kg, $p = 0,0001$) dan vs insulin glargine (perbedaan antar kelompok $-3,43$ kg, $p = 0,0001$). (Tilina et al., 2021)

Bukti Klinis Liraglutide dalam Manajemen Obesitas pada Populasi Non-Diabetes

Liraglutide juga ditemukan bermanfaat pada pasien obesitas non-diabetes. Dalam RCT oleh Juhl et al, 195 orang dewasa obesitas (BMI 32-43 kg/m²), pengobatan dengan liraglutide (3,0 mg per hari) dikombinasikan dengan diet rendah kalori dan olahraga selama 8 minggu menghasilkan penurunan rata-rata berat badan sebesar 13,1 kg. Dalam 1 tahun, semua strategi pengobatan aktif menghasilkan penurunan berat badan yang lebih besar dibandingkan plasebo: perbedaan pada kelompok olahraga, $-4,1$ kg (95% CI, $-7,8$ hingga $-0,4$; $P=0,03$); pada kelompok liraglutide, $-6,8$ kg (95% CI, $-10,4$ hingga $-3,1$; $P<0,001$); dan pada kelompok kombinasi, $-9,5$ kg (95% CI, $-13,1$ hingga $-5,9$; $P<0,001$). Intervensi kombinasi menurunkan persentase lemak tubuh sebesar 3,9 poin persentase, yang kira-kira dua kali lipat penurunan pada kelompok olahraga ($-1,7$ poin persentase; 95% CI, $-3,2$ hingga $-0,2$; $P=0,02$) dan kelompok liraglutide ($-1,9$ poin persentase; 95% CI, $-3,3$ hingga $-0,5$; $P=0,009$). Intervensi kombinasi juga dikaitkan dengan peningkatan kadar HbA1c, sensitivitas insulin, dan fungsi kardiorespirasi. Oleh karena itu, disimpulkan bahwa strategi yang menggabungkan olahraga dan terapi liraglutide lebih efektif untuk penurunan berat badan yang sehat dibandingkan pengobatan saja. (Lundgren et al., 2021)

Uji coba RCT selama 56 minggu yang melibatkan 3731 pasien obesitas non-diabetes (BMI minimal 30 kg/m² atau setidaknya 27 kg/m² jika pasien menderita dislipidemia atau hipertensi yang diobati atau tidak diobati) yang dilakukan oleh Sunyer et al. pasien menunjukkan bahwa 3,0 mg liraglutide, sebagai tambahan untuk diet dan olahraga, dikaitkan dengan penurunan berat badan dan peningkatan kontrol metabolisme. Pada minggu ke 56, pasien pada kelompok liraglutide mengalami penurunan berat badan $8,4\pm 7,3$ kg, dan pasien pada kelompok plasebo mengalami penurunan rata-rata $2,8\pm 6,5$ kg (perbedaan antar kelompok $-5,6$ kg; CI 95%, $-6,0$ hingga $-5,1$; $P<0,001$). Sebanyak 63,2% pasien pada kelompok liraglutide dibandingkan dengan 27,1% pada kelompok plasebo kehilangan setidaknya 5% berat badan ($P<0,001$), dan masing-masing 33,1% dan 10,6% mengalami penurunan berat badan lebih dari 10% ($P<0,001$). (Pi-Sunyer et al., 2015)

Efek Samping

Efek samping liraglutide, sama dengan GLP-1 RA lainnya, paling sering terkait gastrointestinal yaitu mual dan diare. Paling umum, efek samping ini terjadi setelah memulai pengobatan farmakologis dan setelah meningkatkan dosis. Oleh karena itu, untuk meminimalkan dampak efek samping ini, direkomendasikan agar setiap GLP-1 RA dimulai dengan dosis yang lebih rendah, kemudian secara perlahan meningkatkan dosis melalui rejimen titrasi tinggi. (Tilina et al., 2021; Trenson et al., 2022)

Efek samping yang lebih serius terkait dengan liraglutide adalah peningkatan amilase dan/atau lipase. Liraglutide 1,8 mg menunjukkan peningkatan kadar lipase sebesar 28% dan peningkatan

kadar amilase sebesar 7% dibandingkan dengan plasebo, sedangkan liraglutide 3,0 mg mengalami peningkatan kadar lipase sebesar 30% dan peningkatan kadar amilase sebesar 7%. Namun demikian, meta-analisis dari tahun 2017 mengkonfirmasi keamanan GLP-1 RA untuk pankreatitis. Liraglutide juga ditemukan meningkatkan risiko kolelitiasis secara signifikan, namun baru ditemukan di satu meta-analisis. (Tilincă et al., 2021)

Liraglutide, bersama dengan GLP-1 RA jangka panjang lainnya, ditemukan memiliki kemungkinan meningkatkan risiko medullary thyroid carcinoma (MTC). Hal ini ditemukan dalam penelitian pada hewan tetapi penelitian pada manusia belum mengkonfirmasi temuan ini. Namun demikian, GLP-1 RA tidak direkomendasikan pada subjek yang berisiko tinggi terkena MTC, seperti riwayat pribadi atau keluarga yang diketahui menderita MTC dan/atau neoplasia endokrin multipel tipe 2A dan 2B. (Tilincă et al., 2021)

Liraglutide perlu diawasi pemakaiannya pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Liraglutide aman digunakan pada pasien dengan estimated glomerular filtration rate (eGFR) 30-60 mL/min/1,73 m², namun tidak direkomendasikan pada pasien dengan eGFR: <15 mL/menit/1,73 m² karena terdapat laporan kejadian acute kidney injury setelah pengobatan dengan GLP-1 RA pada pasien dengan chronic kidney disease. (Tilincă et al., 2021; Trujillo et al., 2021) Liraglutide tidak dikaitkan dengan risiko peningkatan kejadian hipoglikemia. Namun demikian, penggunaan liraglutide dalam kombinasi dengan insulin atau sulfonilurea dapat meningkatkan risiko hipoglikemia. (Deng et al., 2022)

Rekomendasi Klinis Penggunaan Liraglutide dalam Manajemen Obesitas

Pedoman dari American Heart Association/- American College of Cardiology/The Obesity Society merekomendasikan pendekatan multifaktorial untuk tatalaksana obesitas, mencakup inisiasi program intervensi gaya hidup yang komprehensif dan farmakoterapi. Individu dengan IMT lebih dari ≥ 30 kg/m² atau ≥ 27 kg/m² dengan adanya penyakit penyerta termasuk T2DM, hipertensi, dislipidemia, OSA dan/atau penyakit kardiovaskular direkomendasikan mendapatkan farmakoterapi. (Janez et al., 2022; Mehta et al., 2017)

Berdasarkan hasil uji klinis, liraglutide dan perubahan gaya hidup memiliki efek menguntungkan tidak hanya pada penderita T2DM namun juga pada pasien non-dibetik dengan mendorong penurunan berat badan dan meningkatkan kontrol metabolisme, yang berarti dapat mencegah perkembangan T2DM pada kategori pasien ini. Oleh karena itu, mengingat hasil positifnya dalam penurunan berat badan, liraglutide 3,0 mg telah disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) pada tahun 2014 dan European Medicines Agency (EMA) pada tahun 2015 sebagai obat anti-obesitas pada pasien tanpa diabetes yang dijual dengan harga nama Saxenda®. (Janez et al., 2022; Tilincă et al., 2021) Dosis harus dititrasi setiap minggu mulai dari 0,6 mg per hari dengan interval mingguan 0,6 mg, memerlukan waktu 5 minggu untuk mencapai dosis maintenance 3,0 mg setiap hari. Jika dosis terlewat selama >72 jam, pasien diinstruksikan untuk melanjutkan pemberian dosis 0,6 mg setiap hari dan memulai kembali jadwal titrasi (untuk mengurangi efek samping gastrointestinal). (Mehta et al., 2017) Generasi GLP-1 RA lainnya

yaitu semaglutide 2.4 mg merupakan obat anti obesitas terbaru yang disetujui FDA pada Juni 2021. Mengenai efikasi dan keamanan semaglutide tidak dibahas dalam ulasan ini. (Janez et al., 2022)

KESIMPULAN

Liraglutide telah terbukti sebagai intervensi farmakologis yang efektif dalam menangani penurunan berat badan pada individu yang menderita obesitas, termasuk dalam populasi yang mengalami diabetes serta yang tidak. Sebagai pilihan terapi, obat ini tidak hanya membantu mengelola massa tubuh, tetapi juga menunjukkan profil keamanan yang memuaskan. Penggunaan Liraglutide pada pasien baik yang mengidap diabetes maupun yang tidak menunjukkan efektivitasnya dalam merangsang penurunan berat badan. Ketangguhan dan bukti empirisnya dalam membantu penurunan berat badan di berbagai kelompok pasien berperan dalam menjadikannya sebagai agen farmakoterapi yang dapat dipercaya. Liraglutide memberikan asa dalam penanganan obesitas dengan hasil yang menjanjikan serta keamanan dan efektivitasnya dalam menangani masalah berat badan pada berbagai kelompok pasien, mulai dari mereka yang menderita diabetes hingga yang tidak.

DAFTAR PUSTAKA

- Alruwaili, H., Dehestani, B., & le Roux, C. W. (2021). Clinical Impact of Liraglutide as a Treatment of Obesity. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications, Volume 13*, 53-60. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S276085>
- Anderson, J., Kushner, R., Miller, E., Nadglowski, J., & Still, C. (2023). Overweight and Obesity Management for Primary Care Clinicians: Executive Summary. *Clinical Diabetes, 41*(1), 85-89. <https://doi.org/10.2337/cd22-0082>
- Baker, J. S., Supriya, R., Dutheil, F., & Gao, Y. (2022). Obesity: Treatments, Conceptualizations, and Future Directions for a Growing Problem. *Biology, 11*(2), 160. <https://doi.org/10.3390/biology11020160>
- Collins, L., & Costello, R. A. (2023). Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. In *StatPearls*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31641522>
- Cornejo-Estrada, A., Nieto-Rodríguez, C., León-Figueroa, D. A., Moreno-Ramos, E., Cabanillas-Ramirez, C., & Barboza, J. J. (2023). Efficacy of Liraglutide in Obesity in Children and Adolescents: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Children, 10*(2), 208. <https://doi.org/10.3390/children10020208>
- Deng, Y., Park, A., Zhu, L., Xie, W., & Pan, C. Q. (2022). Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review. *Therapeutic Advances in Chronic Disease, 13*, 204062232211080. <https://doi.org/10.1177/20406223221108064>
- Destra, E., Anggraeni, N., Firmansyah, Y., & Santoso, A. H. (2023). Waist to hip ratio in Cardiovascular Disease Risk : A Review of the Literature.

- MAHESA: *Malahayati Health Student Journal*, 3(6), 1770-1781.
<https://doi.org/10.33024/mahesa.v3i6.10595>
- Drucker, D. J., Dritselis, A., & Kirkpatrick, P. (2010). Liraglutide. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(4), 267-268.
<https://doi.org/10.1038/nrd3148>
- Durrer Schutz, D., Busetto, L., Dicker, D., Farpour-Lambert, N., Pryke, R., Toplak, H., Widmer, D., Yumuk, V., & Schutz, Y. (2019). European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obesity Facts*, 12(1), 40-66.
<https://doi.org/10.1159/000496183>
- Elkind-Hirsch, K. E., Chappell, N., Shaler, D., Storment, J., & Bellanger, D. (2022). Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study. *Fertility and Sterility*, 118(2), 371-381.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.04.027>
- Gadde, K. M., Martin, C. K., Berthoud, H.-R., & Heymsfield, S. B. (2018). Obesity. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(1), 69-84.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>
- Garvey, W. T., Birkenfeld, A. L., Dicker, D., Mingrone, G., Pedersen, S. D., Satyrganova, A., Skovgaard, D., Sugimoto, D., Jensen, C., & Mosenzon, O. (2020). Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 43(5), 1085-1093.
<https://doi.org/10.2337/dc19-1745>
- Ghanim, H., Batra, M., Green, K., Abuaysheh, S., Hejna, J., Makdissi, A., Borowski, R., Kuhadiya, N. D., Chaudhuri, A., & Dandona, P. (2020). Liraglutide treatment in overweight and obese patients with type 1 diabetes: A 26-week randomized controlled trial; mechanisms of weight loss. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(10), 1742-1752.
<https://doi.org/10.1111/dom.14090>
- Holly, J. M. P., Biernacka, K., & Perks, C. M. (2019). Systemic Metabolism, Its Regulators, and Cancer: Past Mistakes and Future Potential. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 65.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00065>
- Holst, J. J. (2007). The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiological Reviews*, 87(4), 1409-1439.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>
- Janez, M., Rizzo, M., Haluzík, M., & Janež, A. (2022). Efficacy of GLP-1 RA Approved for Weight Management in Patients With or Without Diabetes: A Narrative Review. *Advances in Therapy*, 39(6), 2452-2467.
<https://doi.org/10.1007/s12325-022-02153-x>
- Knudsen, L. B., & Lau, J. (2019). The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Frontiers in Endocrinology*, 10.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>
- Ladenheim, E. (2015). Liraglutide

- and obesity: a review of the data so far. *Drug Design, Development and Therapy*, 1867.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S58459>
- Lundgren, J. R., Janus, C., Jensen, S. B. K., Juhl, C. R., Olsen, L. M., Christensen, R. M., Svane, M. S., Bandholm, T., Bojsen-Møller, K. N., Blond, M. B., Jensen, J.-E. B., Stallknecht, B. M., Holst, J. J., Madsbad, S., & Torekov, S. S. (2021). Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *New England Journal of Medicine*, 384(18), 1719-1730.
<https://doi.org/10.1056/NEJMOA2028198>
- Mehta, A., Marso, S. P., & Neeland, I. J. (2017). Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obesity Science & Practice*, 3(1), 3-14.
<https://doi.org/10.1002/osp4.84>
- Pi-Sunyer, X., Astrup, A., Fujioka, K., Greenway, F., Halpern, A., Krempf, M., Lau, D. C. W., le Roux, C. W., Violante Ortiz, R., Jensen, C. B., & Wilding, J. P. H. (2015). A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine*, 373(1), 11-22.
<https://doi.org/10.1056/NEJMOA1411892>
- Tilanca, M. C., Tiuca, R. A., Burlacu, A., & Varga, A. (2021). A 2021 Update on the Use of Liraglutide in the Modern Treatment of 'Diabesity': A Narrative Review. *Medicina*, 57(7), 669.
<https://doi.org/10.3390/medicina57070669>
- Timothy Garvey, W. (2019). The diagnosis and evaluation of patients with obesity. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 4, 50-57.
<https://doi.org/10.1016/j.coe mr.2018.10.001>
- Trenson, L., Trenson, S., van Nes, F., Moyson, C., Lannoo, M., Deleus, E., Meulemans, A., Matthys, C., Mertens, A., Van der Schueren, B., & Vangoitsenhoven, R. (2022). Liraglutide for Weight Management in the Real World: Significant Weight Loss Even if the Maximal Daily Dose Is Not Achieved. *Obesity Facts*, 15(1), 83-89.
<https://doi.org/10.1159/000520217>
- Trujillo, J. M., Nuffer, W., & Smith, B. A. (2021). GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 12, 204201882199732.
<https://doi.org/10.1177/2042018821997320>