

**Användning av Glukagon-like peptide-1 analoger på
Tunafors vårdcentral
och dess effekt på HbA1c och BMI, en retrospektiv
journalstudie.**

Kalthum Toffic, ST-läkare, Tunafors vårdcentral

**Skriftligt individuellt arbete under handledning enligt
vetenskapliga principer, Allmänmedicin SOSFS 2008:17**

**Vetenskaplig Handledare: Henrietta Norman Primus,
Primärvårdens utvecklingsenhet i Sörmland
Klinisk Handledare: Marek Slomski**

Innehållsförteckning

Förkortningar.....	3
Sammanfattning.....	4
Introduktion/Bakgrund.....	6
Syfte/frågeställning.....	8
Material och Metod	9
Etiska överväganden.....	9
Statistik.....	10
Resultat	10
Diskussion.....	14
Styrkor och svaghet.. ..	17
Implikationer	17
Framtida studier.....	17
Slutsats.....	17
Referenser.. ..	18

Förkortningar

GLP-1 analoger: Glukagon-like peptide-1 analoger. agonist

DPP-4 hämmare: Dipeptidylpeptidas 4 inhibitorer.

SGLT-2 hämmare: Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitorer.

HbA1c: Glykerat hemoglobin.

BMI: Kroppsmasseindex.

ICD: International Statistical classification of diseases and health problems.

NDR: Nationella Diabetesregistret.

ADA: American diabetes association.

Sammanfattning

Bakgrund/

Diabetes mellitus typ II är en vanlig sjukdom som främst behandlas inom primärvården. GLP-1 är ett hormon som frisätts vid måltidsintag och sänker glukos värdet genom olika mekanismer. GLP-1 analoger har blivit ett tillskott i behandlingsarsenalen som i många fall leder både till viktnedgång och HbA1c sänkning.

Syfte/ frågeställning

Hur stor andel av patienter med typ II diabetes på Tunafors vårdcentral har GLP-1analoger förskrivna? Kan det noteras någon ändring av HbA1c eller BMI 6 månader efter insatt behandling?

Metod och Material

Studien var en deskriptiv retrospektiv journalstudie. Patienter mellan 40 - 89 årsålder listade på Tunafors vårdcentral med ICD diagnos (E11-E14) typ II diabetes som förskrivits GLP -1 analoger under perioden 2015-06-01 till 2017-12-31 identifierades med hjälp av programmet Medrave-4. Data som extraherades var ålder, kön, uppgifter om HbA1c och BMI, 6 månader före och efter start av behandling med GLP-1 analoger. Patienter med insulin behandling exkluderades då insulin ofta ger en viktökning.

Resultat

Totalt identifierades 94 patienter som hade GLP -1 analoger förskrivna, detta motsvaras cirka 12% av den totala typ II diabetes patientgruppen. 41 patienter uppfyllde inklusionskriterier och saknade exklusionskriterier. I gruppen hade 54 % Dulaglutid (Trulicity), 41 % Victoza, 2,4 % Byetta samt 2,4 % Bydureon förskrivna. Medelvärde av HbA1c innan insättning var 62,8 mmol/mol och blev 58,0 mmol/ml 6 månader efter insatt behandling med GLP-1analoger. Detta var inte en statistiskt signifikant förändring $p=0,073$ sample test. BMI minskade från 33,8 till 31,9 i medelvärde 6 månader efter insättning, detta var statistiskt signifikant $p<0,00002$.

Slutsats

I denna retrospektiva studie noterades en statistiskt signifikant minskning av BMI men inte av HbA1c 6 månader efter insatt GLP-1analog. Detta kan bero på att det finns många faktorer som kan påverka HbA1c och BMI, för att få ett säkrare resultat behövs en prospektiv randomiserad dubbelblind studie.

Mesh- termer: GLP1agonist, management of type II diabetes.

Introduktion/Bakgrund

Typ II diabetes är en folksjukdom som ökar i den svenska befolkningen med prevalens på 4-5 %. Dessutom har 10-15 % ett förstadium, prediabetes (nedsatt glukostolerans och/eller förhöjd fasteglukos) med en 5-10% årlig risk att utveckla typ II diabetes(1). Antal personer med diabetes ökar på grund av förändrade levnadsvanor med minskad fysisk aktivitet och ökad förekomst av övervikt, andra bidragande orsaker är ökande genomsnittsålder, invandring från områden med hög ärftlig risk för typ II diabetes (2).

I det moderna samhället har antalet överviktiga och patienter med fetma väsentligen ökat. Detta kan vara pga högt kaloriintag vilket kan bidra till bukfetma (3) som i sin tur är associerad med ökad insulinresistens (4). Detta är en viktig riskfaktor för utveckling av typ II diabetes. Tyvärr ger många diabetesläkemedel, inklusive insulin, upphov till ytterligare viktökning.

GLP-1:

GLP-1 är ett hormon som frisätts vid måltidsintag och sänker glukosvärdet genom olika mekanismer. Bland annat genom ett långsammare glukosupptag från tarmen(typ I och II)(6). De förstärker / stimulerar insulinfrisättningen från bukspottskörteln vid höga glukosvärden (typ II)(2) samt sänker glukagonhalten efter måltider (typ I och II)(7). Den dämpar även vissa receptorer i hypotalamus för att minska aptiten(typ I och II), förbättrar betacellerna och leder till frisättning av förstafas insulin så att mer insulin når levern snabbare(typII).

Det naturliga GLP-1kan inte användas som läkemedel pga kort halveringstid, den bryts ner av DPP4 inom 1-2 minuter. För att överkomma detta problem har stabilare GLP-1analoger utvecklats.

GLP-1 analoger användes som mono-, dubbel- eller trippelterapi i kombinationer med perorala preparat och/eller insulinbehandling.

Exenatid (Byetta/Bydureon) var det ursprungliga läkemedlet i denna klass (8). Byetta blev godkänd 2005 för behandling av typ II diabetes och blev tillgänglig i Sverige 2010. Byetta, fick godkännande i Sverige 2012, injiceras subkutant 2 gånger om dagen medan Bydureon som har förlängd frisättning injiceras 1 gång i veckan blev godkänd 2014.

Liraglutid (Victoza, Saxenda) är en annan GLP-1 agonist som ges som en subkutan injektion 1 gång om dagen. Victoza blev godkänd 2010. Victoza kan förskrivas till patienter med kvarstående betacellfunktion dock ej tillräcklig glykemisk kontroll. Den kan vara indicerad som behandling där andra perorala preparat är inte tolerabel eller inte haft tillräcklig effekt. Preparatet ges som en gång per dag oberoende av måltider, en fördel med Victoza jämförmed insulin är att Victoza ofta leder till viktnedgång. Potentiella fördelar kan vara en reduktion av hjärt-kärl dödlighet enligt en studie som uppmätt effekten på mortalitet vid behandling med de tre relativt nya läkemedels grupper SGLT2 hämmare, GLP-1 agonister och DPP4 hämmare (9). Analysen omfattade 236 studier med randomisering av totalt 176 310 deltagare, för enskilda medel associerade med en reducerad mortalitet. Resultaten stöder användning av läkemedlen som rekommenderas i Reklistan 2018(10).

En tredje GLP-1 agonist är dulaglutid (Trulicity) som ges 1 gång i veckan som en subkutan injektion. En potentiell fördel med dulaglutid är att ingen dosjustering är nödvändig vid mild, måttlig eller grav nedsatt njurfunktion samt vid nedsatt leverfunktion. Den har också visat sig vara lämplig till äldre patienter, Trulicity blev godkänd centralt inom EU 2014.

En fjärde GLP-1 agonist är lixinatid (Lyxumia) som ges som en subkutan injektion 1 gång per dag, denna blev godkänd 2014. Det finns ytterligare GLP-1- analoger som är under utveckling.

I kliniska studier har GLP-1 analoger förbättrat faste- och efter måltids glukosvärde och har kunnat visa i vissa fall till viktnedgång (11).

De vanligaste biverkningar av GLP-1-analoger är mättnadskänsla, illamående och diarréer (12,2). Illamåendet är ej dosrelaterat och försvinner vanligtvis efter några veckor. Mindre än 1:10 användare slutar med dessa mediciner på grund av illamående.

Övriga biverkningar är nedsatt matlust, reflux problematik, huvudvärk, ökad svettning med hudutslag.

GLP-1-analoger kan vara förknippade med hemorragiska eller nekrotiserande pankreatit (13,9), dock ingen ökad risk för bukspottskörtelcancer.

Insulinbehandling är associerat med viktuppgång samt att den kan ge risk för hypoglykemier vilket gör att GLP-1analoger kan vara ett intressant tillskott i behandlingsarsenalen för typ II diabetes. Förutom effekterna på förbättrad glykemisk kontroll har studier med GLP-1agonister visat sig kunna ge kliniskt relevanta minskningar i vikt (14,15), kroppsmassindex (BMI) och midjemått i övervikt eller fetma individer med eller utan diabetes(12,16). Detta resultat har lett till övervägande av GLP-1-receptoragonister som potentiella viktnedsättningsmedel(17). Faktum är att liraglutid (Victoza) 3,0 mg per dag. GLP-1 godkändes för fetmabehandling i USA den 23 december 2014(18), och i EU den 23 mars 2015. Vidare är det bevis för att viktnedgång förbättrar glykemisk kontroll och har en positiv inverkan på olika co-morbiditeter associerade med sjukdomen, inklusive kardiovaskulära riskfaktorer(19). I Sverige är inte liraglutid subventionerat vid behandling av fetma.

GLP-1 receptoragonister är ett andrahandsval vid behandling av typ II diabetes enligt Landstinget Sörmlands Rek-lista 2018.

GLP-1 analoger kan även användas som tillägg till insulin och kan även ofta fördröja insulinstart hos typ II diabetiker med dålig metabol kontroll. Dessa substanser har även visats kunna minska insulinkänsligheten genom återställande av insulinsignaler och minskande av den hepatiska glukoneogenesen. Förhöjd insulin frisättning bidrar till ökat glukosupptag i musklerna och adipocyten samt minskar glukosfrisättning från levern. Genom att främja viktnedgång har det vidare visat sig förbättra perifer insulinmedierad glukosupptagning (20,21), viktnedgång i samband med GLP-1 behandling är dosberoende och progressiv. Liraglutid (Victoza) har visat sig att framkalla en genomsnittlig viktnedgång på cirka 6,0 kg med >35% av patienterna som uppnår $\geq 10\%$ viktnedgång. På samma sätt har långverkande exenatid (Byetta) visat sig en genomsnittlig viktnedgång på 5,8 kg (20,28,29). GLP-1 analoger modifierar ätbeteende genom att inducera mättnadskänsla vilket minskar energi intag med 12 % genom interaktion med det centrala nervsystemet (vagus), dessa mediciner bromsar ventrikeltömning vilket i sin tur bidrar till postprandial mättnad (7,17,18,20).

Syftet

Syftet var att undersöka hur många typ II diabetiker som har GLP-1 analoger förskrivna samt att undersöka om det var någon skillnad i HbA1c och BMI 6 månader efter insatt behandling under perioden 2015-06-01 till 2017-12-31 på Tunafors vårdcentral.

Frågeställning

1. Hur stor andel patienter med typ II diabetes diagnos på Tunafors vårdcentral har GLP-1 analoger förskrivna?
2. Har GLP-1 analoger haft någon påverkan på HbA1c och BMI, 6 månader efter insatt Behandling?

Material och Metod

Studiedesign

Studien var en deskriptiv retrospektiv journalstudie.

Material

Tunafors vårdcentral är en utbildningsvårdcentral, belägen centralt i Eskilstuna, som har 17200 listade patienter

På Tunafors vårdcentral består diabetesmottagningen av två diabetessjuksköterskor som samarbetar med respektive läkare enligt lokala rutiner. Patienterna kallas till diabetessjuksköterskebesök var 6:e månad och varje år till ansvarig läkare. Patienterna registreras även i NDR.

Studiepopulation och urvalskriterier

Inklusionskriterier var patienter mellan 40-89 år med ICD diagnos kod Typ II diabetes (E11-E14) på Tunafors vårdcentral under perioden 2015-06-01 – 2017-12-31. Detta var en 2,5 årsperiod för att få tillräckligt patienter och för att få kunna följa upp dem 6 månader före och 6 månader efter påbörjade behandling med GLP-1 analoger, avseende HbA1c och BMI.

Exklusionskriterier var att patienten var redan insatt på insulin på grund av att insulin kan ge viktuppgång vilket kan försvåra värderingen. Påbörjad GLP-1analogbehandling var också ett exklusionskriterium eftersom utfalls variablerna inte kunde följas på dessa patienter före insatt behandling.

Patienter som blev insatta på GLP-1 analoger efter 2017-12-31 blev exkluderade då det saknades uppgifter för uppföljning.

Metod

Data från patienter som uppfyllt inklusionskriterierna hämtades ut i mars 2018 i form av diagnoskod, laboratorievärde HbA1c, kön och ålder med hjälp av dataprogrammet Medrave 4 och exporterades till Microsoft Excel. Journaler granskades från NCS Cross för att hitta insättningsdatum för GLP-1 analoger.

Data hämtades direkt från Medrave-4 systemet och patienterna kodades, det bedömdes att studien inte behövde genomgå etisk prövning.

Medrave-4 är ett program som hämtar uppgifter från journalsystem, i detta fall från NCS-cross. Varje deltagare oidentifierades och fick ett löpande id-/kodnummer. Data bearbetades i Microsoft Excel där en sammanställning gjordes med åldersfördelning, könsfördelning, jämförelse av HbA1c och BMI 6 månader före och efter påbörjad behandling med GLP-1 analoger.

Etiska överväganden

Studien grundas på statistik som hämtats från Medrave systemet primärvård. Medrave är ett informationssystem som samlar verksamhetsdata från journalsystemet och enkelt skapar rapporter och beslutsunderlag. Det bedömdes att studien inte behövde genomgå etiskprövning. Verksamhetschefen har givit sitt godkännande till studien.

Statistik

Data granskades och utvärderades med hjälp av Niklas Pihlström från landstinget Sörmlands forskning och utvecklingscentrum. Statistikprogrammet SPSS version 22,0 har använts. HbA1c och BMI värden beskrevs som intervalldata och har redovisats i form av medel, standardavvikelse, konfidensintervall och histogram.

Eventuell skillnad gällande HbA1c före och efter GLP-1 insättning samt BMI före och efter behandlingen analyserades med "paired sample" test för varje individ.

Victoza och Trulicity grupper analyserades, det beräknades en differens för varje individ före och efter behandling för HbA1c samt BMI. Därefter gjordes en gruppjämförelse genom "unpaired sample". Signifikansgräns sattes till $P < 0.05$ för alla test.

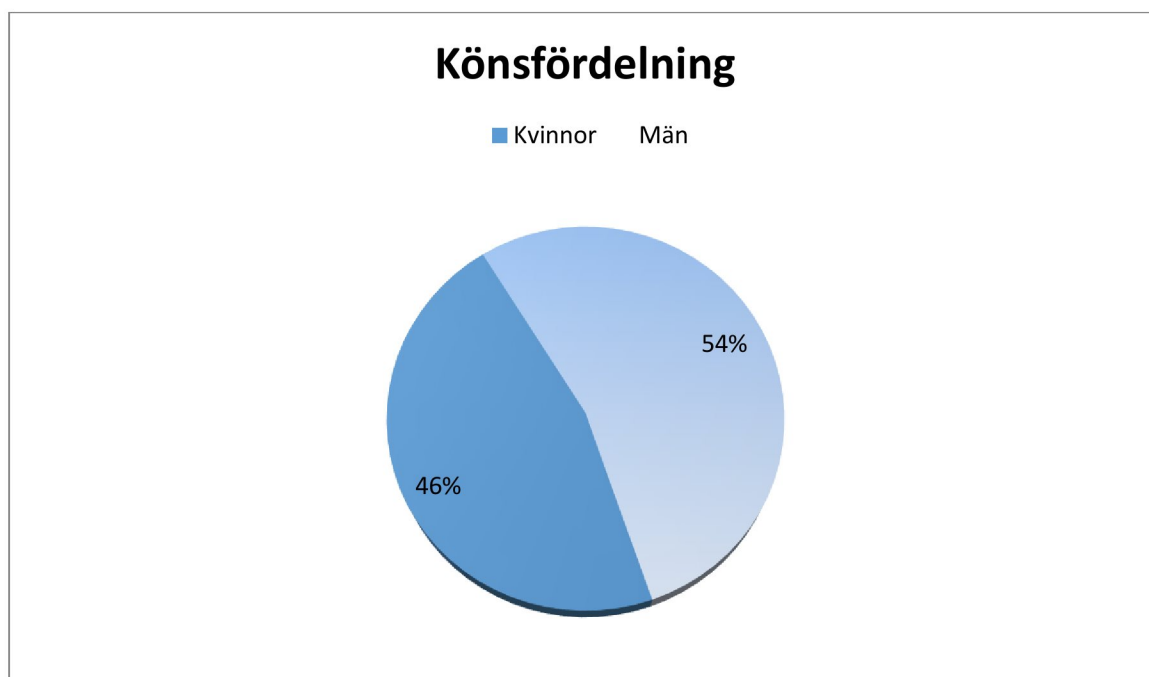
All data samlades i Microsoft Excel och deskriptiva data presenteras i diagramform.

Resultat

Den 1 mars 2018 fanns det 806 patienter med typ II diabetiker registrerade i Medrave på Tunafors vårdcentral. Under samma period fanns det 17200 listade på vårdcentralen, vilket innebär 4,7 % av patienterna hade typ II diabetes. GLP-1 analoger var förskrivna till 94 patienter antingen enbart eller i kombination med andra behandlingsalternativ tabletter/insulin. Detta utgör 12 % av alla diabetiker listade på Tunafors vårdcentral.

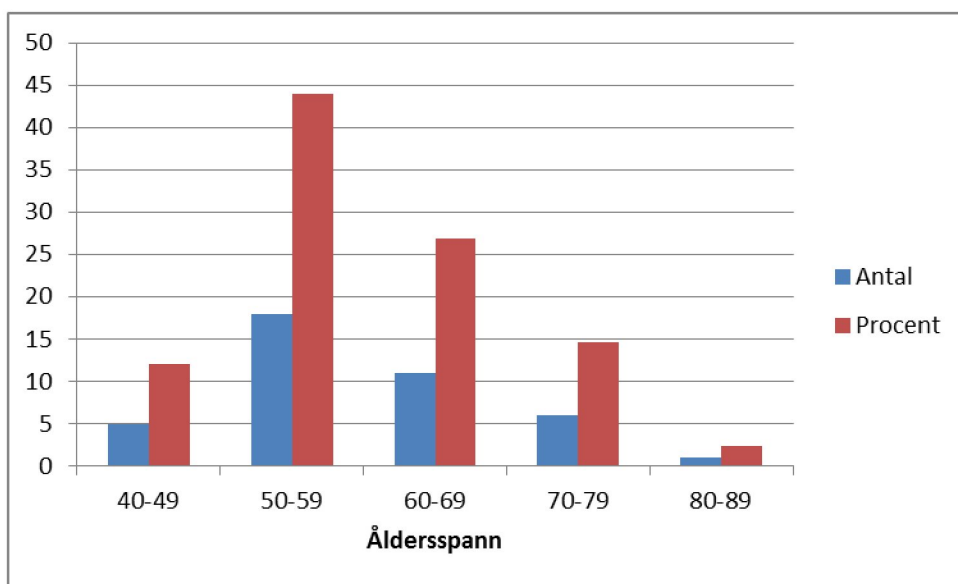
41 patienter uppfyllde inklusionskriterier och saknade exklusionskriterier.

53 patienter exkluderades på grund av att de 1) redan hade en GLP-1analoger förskrivna före 150601 2) hade insulinbehandling eller 3) hade försen insättning av GLP-1 analoger så att resultaten inte fanns vid analysdatumet.



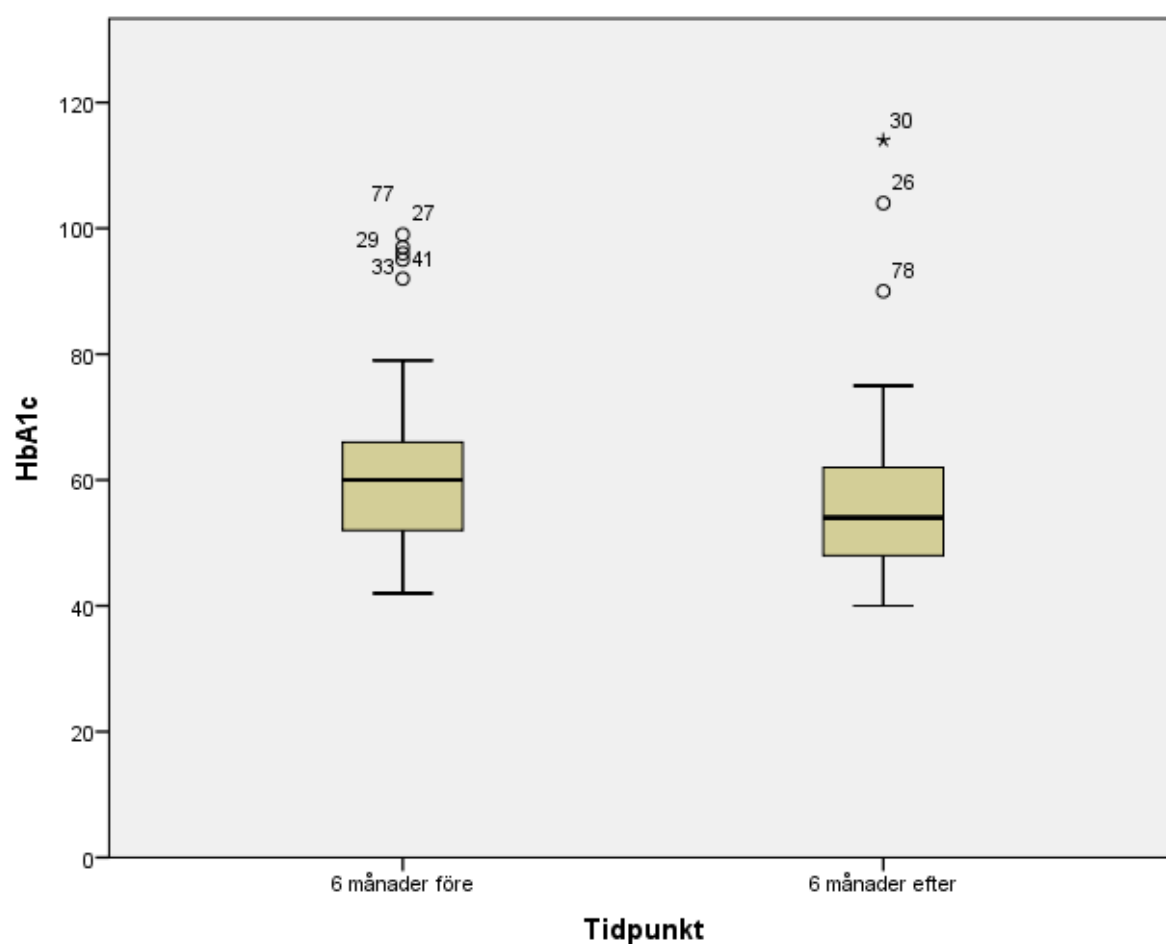
Figur 1, Könsfördelning av patienter med GLP-1 analoger förskrivna, män 54 % (n=22), kvinnor 46 % (n=19)

Av 41 patienter i gruppen var 22 stycken män och 19 var kvinnor. De flesta i gruppen, 38 stycken, hade även andra diabetesmediciner förskrivna som metformin, sulfonylureid, SGLT2 hämmare och eller tiazolidinedion. Det fanns tre patienter som endast hade GLP-1analoger förskrivna antingen på grund av Metforminintolerans eller patientens önskan att få starta GLP-1 analoger på engång.



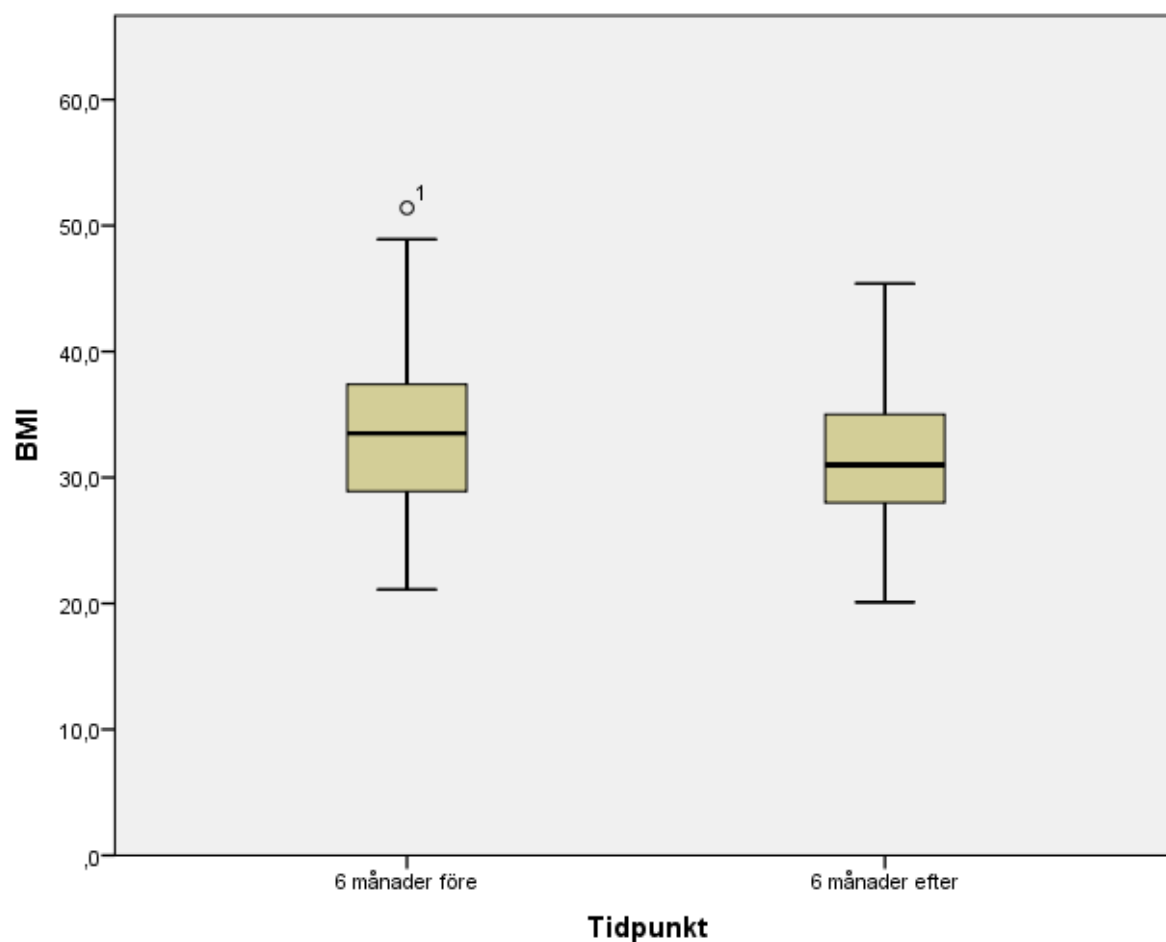
Figur 2: Åldersfördelning för GLP-1analog patienter. På X axeln är patienterna uppdelade i 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89 där de flesta patienter var mellan 50-59 år. På Y axeln är antalet och procent beskrivna.

HbA1c medelvärdet innan behandling var 62,3 mmol/mol och 6 månader efter insatt behandling var det 58,0 mmol/mol, $p = 0,073$. Resultatet indikerar att det inte var någon signifikant förändring av HbA1c 6 månader före och efter insatt behandling med GLP-1 analoger, se Figur 3.



Figur 3: HbA1c värde 6 månader innan och 6 månader efter insatt GLP-1 behandling. I gruppen hade 54 % dulaglutid (Trulicity) förskrivet, 41 % liraglutid (Victoza) medan 2.4% hade exenatid (Byetta) samt 2.4% exenatid (Bydureon).

Det fanns en signifikant reduktion av BMI 6 månader efter insättning av GLP-1 agonist av BMI från 33,8 till 31,9(P= 0,00002). Se Figur 4



Figur4: BMI förändring 6 månader före och efter insatt GLP-1 behandling.

Diskussion

I denna studie hade 4,7 % av listade patienter typ II diabetes vilket stämmer bra med uppskattningen enligt olika studier de senaste 10 åren att 4 % av den svenska befolkningen har typ II diabetes. GLP -1 behandling av typ II diabetes har blivit vanligare i Sverige. GLP-1 analoger var förskrivna till 12 % av typ II diabetiker på Tunafors vårdcentral vilket är något fler än i riket i stort där ca 7 % av typ II diabetikerna hade GLP-1 analoger förskrivna 2017

(Socialstyrelsens läkemedelsstatistik). I denna observationsstudie noterades att det fanns en tidsmässig association med en sänkning av BMI 6 månader efter insättning av GLP-1 analog. Detta är till viss del i samklang med tidigare studier där liraglutid har visat sig kunna ge en signifikant sänkning av BMI och HbA1c i 2 studier genomförda i 2009 LEAD-2 och LEAD-3(26,27).

LEAD-2 inkluderade en grupp diabetiker fått liraglutid, glimepride eller placebo i kombination med metformin under 26 veckors tid.

LEAD-3 inkluderade en grupp diabetiker som fått monoterapi med antingen liraglutid eller glimepride under 52 veckors tid.

Både studierna har visat att liraglutid som mono eller kombinationsbehandling med metformin bidragit till hållbara förbättringar i glykemisk kontroll, viktneigång samt låg hypoglykemirisk.

Det faktum att liraglutidbehandling kan minska det viscerala och subkutana fettet vilket är en stor fördel jämförd med andra diabetesläkemedel.

Beroende på dos och behandlingstid hade typ II diabetespatienter som fick liraglutid genomsnittliga reduktioner i HbA1c på 0,8-1,5 %, minskningar av fast blodglukos av 1,4 -3,4 mmol/ l och minskningar i kroppsvikt 1,2 - 3,0 kg (8,12). I en 52-veckors monoterapiundersökning nådde 51 % av patienterna som behandlades med 1,8 mg liraglutid det amerikanska diabetesförbundet (ADA) -målet på A1C <7, 0 % och hade viktnedgång under de första 16 veckorna (2,4 kg) som hölls under hela återstoden av studien (12).

I denna studie var Trulicity mer förskrivet än Victoza trots att Victoza finns med i Landstinget Sörmlandsreklista. Victoza har visats kunna minska risken för hjärtsjukdom med det har inte Trulicity. Att Trulicity är mer förskrivet än Victoza kan vara pga att Trulicity inte behöver dosjusteras vid njurfunktionsnedsättning eller att Trulicity ges en gång i veckan.

Styrkor och svaghet

Styrkor i studien var att alla typ II Diabetiker på Tunafors vårdcentral inkluderades i stället för ett stickprov och konkret urval av GLP-1 patienter.

Svagheter med studien var att studiepopulationen var liten och behandlingstiden med GLP-1 analoger har varit relativt kort samt att samtliga patienter som hade insulinbehandling samtidigt med GLP-1 analoger är exkluderades.

Denna studie var dock en retrospektiv journalstudie vilket är en svaghet i sig då det finns många faktorer som kan påverka både BMI och HbA1c, för att få ett säkrare resultat behövs prospektiv randomiserad dubbelblind studie.

Implikationer

Denna studie kommer att användas för att förbättra vårdkvaliteten för patienter med typ II diabetes på Vårdcentralen Tunafors. Resultatet kommer att utarbetas för att förbättra de lokala rutinerna för att erhålla en bättre följsamhet till nationella riktlinjer för omhändertagande av diabetes patienter.

Framtida Studier

En uppföljande studie planeras om 2-3 år då följsamhet och eventuell förändring i HbA1c och BMI studeras gällande längre behandlingstid.

En annan ide är att studera HbA1c och BMI förändring hos två olika grupper patienter, ena grupp får GLP-1 analoger jämförd med en grupp patient som får basinsulin som tillsättsbehandling.

Slutsats

Studien har visat att 12 % av typ II diabetes patienter har GLP-1 analoger förskrivna på Tunafors vårdcentral. Det fanns en statistisk signifikant sänkning av BMI men inte för HbA1c i denna studie 6 månader före och 6 månader efter insättning av GLP-1 analog. Denna studie var en retrospektiv journalstudie och för att få mer säkra resultat bör en prospektiv randomiserad dubbelblind studie göras.

Läkemedelskomplians bör studeras framöver samt att långtidsbehandling och följsamhet till de nationella riktlinjerna för diabetes patienter bör utökas.

Referenser

1. Gerstin HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin prac.* 2007 Dec;78(3):305-312
2. Information från läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes. Behandlingsrekommendation. Årgång 28. 4: 2017, S 29-47.
3. Fruhbech G. Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders. *Methods Mol Biol.* 2008; 4561-22.
4. Hansen E, Jajari T, Abumrad NN. Is all fat the same? The role of fat in the pathogenesis of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Surgery.* 2006 juni; 139(6):711-6.
5. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diab Med* 2008 Mars; 25(3):245-54.
6. Willms B, Werner J, Holst JJ, Oroskov C, Creutzfeldt W, Nauk MA. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effect of exogenous glucagon like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin endocrinol Metab.* 1996 jan; 81(1):327-32.
7. Komatsu R, Matsuyama T, Mamba M, Watanabe N, Itho H, Kono N, et al. Glucagonostatic and insulinotropic action of glucagon-like peptide 1-(7-36)-amide. *Diabetes* 1989 Jul; 38(7):902-5.
8. Bo Ahren. Glucagon- Early breakthroughs and recent discoveries. *Peptides.* 2015 may;67:74-81.
9. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-jaffar R, Shun-Shin MJ; Francis D, Oliver N et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all cause mortality in patients with type 2 diabetes :a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018 Apr 17;319:1580-91.

10. Reklistan 2018. Rekommenderade läkemedel i landstinget Sörmland.
11. Daveis MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The scale diabetes randomized clinical Trail. [JAMA](#). 2015 Aug 18; 314(7):687-99.
12. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Herman-Boehm, et al. Once-weekly albiglutide versus once- daily liraglutide in patient with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY7): a randomized, open-label, multicenter, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes ,endocrinol*. 2014 apr ;2:289-297.
13. Medrave 4 primärvård. Medrave software AB 2010-2019.
14. Mirna S.Abd El aziz MD, Melinie dipl,jurist.Meier MD, Michael A.Nauk MD. A meta analysis comparing clinical effect of short- or long acting GLP-1 receptor agonists versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Feb; 19(2):216-227.
15. Zhou X, Hunag CH, Lao J, Pocai A, Forrest G, Price O, et al .Acute hemodynamic and renal effects of glucagon like peptide 1 analog and peptidyl Peptidase-4 inhibitor in rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 mars 7; 14:29. Doi: 10.1186/s 12933-0115-0194-3.
16. Visboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon –like peptide- 1 receptor agonists on weight loss: systmatic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*.2012 jan 10;344:d7771.
17. Ranter R, Han J, Nicewarner D, Yushmanova I, Hoogwerd BJ, Shen L, et al. Cardiovascular safety of Exenatide BID: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2cdiabetes. *Cardiovasc diabetol*. 2011Mar 16; 10:22.
18. Terapitips 2018(Nr 1 januari 2018), läkemedelskominitten Landstinget Sörmland.
19. Willma B, Werner J, Hols JJ, Oskov C, creutzfeldt W, Nauk MA. Gastric emptying,

Glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effect of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 (noninsulin dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*.1996 Jan; 81 (1):327-32. [PubMed]

20. Gupta V. Pleiotropic effects of incretins. *Indian J Endocrinol Metab*.2012 Mar;16: 47-56.

21. Lee YS, Shin S, Shigihara T, Hahm E, Liu MJ, Han J, et al. Glucagon like peptide-1-gene therapy in obese diabetic mice results in a long-term cure of diabetes by improving insulin sensitivity and reducing hepatic gluconeogenesis. *Diabetes*. 2007 Jun ;56(6): 1671-9.

22. Therapitips 2018.

23. Madsbad S, Schmitz O, Rasmussen J, Jakobsen G, Mathews DR. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide(NN2211): a 12-week double blind, randomized, control trial. *Diabetes Care* 2004 Jun; 27(6):1335-42.

24. Ishi H, Madin-warbruton M, Strikzeket A, Thornton-jones L, Suzuki S. The cost effectiveness of dulaglutide versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Japan. *J Med Econ*. 2018May; 21(5):488-496.

25. Nauck M. Incretin therapies. Highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes obes metab*. 2016 Mar;18 : 203 -16.

26. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Thomsen AB, Durrig M, Shah N, et al. Long term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type II diabetes: 2 years results from LEAD-2 study. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Mar;15(3):204-12.

27. Garber A, Henry RR, Ratner R, Hale P, Chang C, Bode B; Liraglutide, a once daily human glucagon like peptide 1 analogue, provides sustained improvement in glycaemic

control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011Apr; 13 (4):348-56.

28. Nova N. Betydande viktninskning som uppstått hos överviktiga personer som behandlades med liraglutid I ett år. (Senast öppnad den 2012 feb 01). Tillgänglig från: www.novonordisk.com/science/Pipeline/liraglutide-press-releases.

29. 20. Gupta V. Pleiotropic effects of incretins. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Mar;16: 47-56.