

# Många läkemedel – både nya och gamla – sänker blodglukos

FÖR ATT GE PATIENTEN OPTIMAL LÄKEMEDELSBEHANDLING KRÄVS KÄNNEDOM OM PATOFYSIOLOGI OCH VERKNINGSMEKANISMER

**Thomas Nyström**, professor, överläkare  
 ● thomas.nystrom@ki.se

**David Nathanson**, med dr, överläkare, ordförande, Svensk förening för diabetologi; båda institutionen för klinisk forskning och utbildning, Karolinska institutet, Södersjukhuset; verksamhetsområde internmedicin, sektionen för endokrinologi och diabetologi, Södersjukhuset, Stockholm

**Målsättningen för behandling av typ 2-diabetes** är att förhindra komplikationer. Ju tidigare i livet man insjuknar och ju sämre glukoskontroll man har under sjukdomstiden, desto större är risken att drabbas av diabeteskomplikationer. En god glukoskontroll är en viktig del av behandlingen för att motverka dessa komplikationer [1, 2].

I dag finns en mängd läkemedel som alla har förmågan att sänka blodglukos utifrån olika verkningsmekanismer. För att på bästa sätt behandla patienter måste man känna till dessa läkemedels verkningsmekanismer och även översiktligt patofysiologin vid typ 2-diabetes.

## Patofysiologi

**Insulinresistens i skelettmuskel.** Vid typ 2-diabetes föreligger flera grundläggande störningar, där insulinresistens är av stor betydelse. Insulin frisätts från pankreasöarnas betaceller som svar på förhöjd blodglukoshalt. Efter måltid tas 80 procent av kolhydraterna upp av skelettmuskulaturen via ett insulinberoende glukosupptag [3]. Receptorer för insulin (som finns på muskelns yta) aktiveras, och via en signaleringskaskad aktiveras slutligen specifika glukostransportörer som sänds ut till cellmembranet och möjliggör för glukos att transporteras in till cellen (insulinberoende glukosupptag) [3]. Vid insulinresistens i skelettmuskulaturen föreligger alltid ett nedsatt insulinberoende glukosupptag.

**Insulinresistens i lever.** Upptaget av glukos i levern är liksom upptaget i skelettmuskeln insulinberoende, och glukos kan där omsättas eller lagras som glykogen. Levern har en unik förmåga att via glykogen nybilda glukos (glukoneogenes), varvid normala glukosnivåer upprätthålls vid fasta. Insulin hämmar glukoneogenesen, och glukagon (som frisätts från alfaceller i pankreas) stimulerar glukoneogenesen. Vid insulinresistens i levern föreligger defekt insulinsignalering, vilket medför att insulinet inte lika effektivt hämmar glukoneogenesen samtidigt som glukagoninsöndringen är stegrad [3]. Kliniskt kan detta återspeglas som höga fasteglukosvärden (f-glukos).

**Insulinresistens i fettväv.** Insulin är viktigt även för fett-syrametabolismen. Vid typ 2-diabetes kan även fettväven vara insulinresistent, vilket leder till lipolys och därmed ökade fria fettsyror i blodet. De fria fettsyror ansamlas i bl a skelettmuskulatur och lever och



Foto: Shutterstock/BL

»Metformin frisätter inte insulin och ger inte hypoglykemi och anses vara viktneutralt.«

åstadkommer där försämrad insulinsignalering [4]. Kliniskt kan man se måttligt förhöjda till höga koncentrationer av triglycerider i blodet.

**Njurens roll.** Även njuren kan nybilda glukos, men i förhållande till levern är denna produktion försumbar. Däremot återresorberar njuren glukos (kroppen vill inte göra sig av med värdefull energi). Vid typ 2-dia-

## HUVUDBUDSKAP

- Målsättningen för behandling av typ 2-diabetes är att förhindra komplikationer, god glukoskontroll är där en viktig del av behandlingen.
- För att på bästa sätt erbjuda effektiv läkemedelsbehandling behöver man känna till läkemedlets verkningsmekanismer och den grundläggande patofysiologin vid typ 2-diabetes.
- Denna artikel tar upp såväl etablerade som nya läkemedel för behandling av typ 2-diabetes.

betes är tröskelvärde för denna återresorption förhöjd (njuren sparar ännu mer glukos) [5].

**Betacellssvikt.** Så länge betacellerna kan kompensera för insulinresistens med ökad insulinsekretion kan normoglykemi upprätthållas. Då betacellerna inte längre kan kompensera med ökad insulinsekretion uppstår hyperglykemi [6]. I regel är detta en mycket långsam process, där utveckling från normal glukostolerans till nedsatt glukostolerans och slutligen till manifest typ 2-diabetes kan ta flera år. Redan vid symtomdebut för typ 2-diabetes har individen oftast förlorat en betydande del av betacellsfunktionen och nästan hälften av betacellsvolymer [7].

### Nationella riktlinjer

Läkemedelsverket, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, Socialstyrelsen och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket samt Läkemedelsverket har som syfte att förse hälso- och sjukvården med en uppdaterad och samlad bild av hur vi bäst erbjuder våra patienter behandling vid typ 2-diabetes. Utöver den mängd vetenskapliga artiklar som måste gås igenom görs också hälsoekonomiska beräkningar som slutligen resulterar i nationella riktlinjer för diabetesvård. I de nationella riktlinjerna från 2017 prioriteras diabetesvården enligt en skala från 1 (högst prioritet) till 10 (lägst prioritet).

### Val av diabetesläkemedel

Alla individer med typ 2-diabetes ska erbjudas motiverande insatser för livsstilsförändring, och hos personer med nydebuterad diabetes bör man eftersträva normalt blodglukosvärde. Oavsett behandlingsmål ska den behandlande läkaren erbjuda adekvat läkemedelsbehandling med syfte att motverka hyperglykemiska symtom.

För val av läkemedel bör man beakta faktorer som individen själv kan påverka (attityd, behandlingsförsamhet och stöd från anhöriga) och faktorer som individen inte kan påverka (ålder, förväntad kort livslängd, annan svår kronisk sjukdom och hjärt-kärlsjukdom). Utöver detta är andra faktorer såsom fetma, lång diabetesduration, njurfunktionsnedsättning, risk för hypoglykemi och pris också avgörande för val av läkemedel [8].

### Metformin

Då livsstilsförändringar inte räcker för att uppnå behandlingsmålet bör alla individer med typ 2-diabetes erbjudas metforminbehandling. Metformin (biguanid), som funnits på marknaden i drygt 50 år, stimulerar AMP-aktiverat proteinkinase, vilket minskar leverns glukoneogenes och ökar glukosupptag i skelettmuskulaturen [9]. Metformin frisätter inte insulin och ger inte hypoglykemi och anses vara viktneutralt.

I kliniska studier sänker metformin HbA<sub>1c</sub> med 10–15 mmol/mol [10]. Metformin ger inte sällan gastrointestinala biverkningar (väderspänning, diarré och illamående), vilket patienten alltid måste upplysas om. Denna typ av biverkning är ofarlig men kan upplevas som plågsam. För att minska uppkomsten av biverkning är intag av tabletten i samband med måltid och med långsam upptitring helt avgörande. Om gastrointestinal biverkning uppkommer under pågående

upptitring bör patienten återgå till föregående dos och stanna vid den högsta tolererade dosen.

Förutom gastrointestinala biverkningar finns det några få undantag där vi inte kan använda metformin, t ex uttalad njurfunktionsnedsättning (estimerad GFR [eGFR] <30 ml/min). I samband med metforminbehandling och nedsatt njurfunktion kan den ovanliga, men mycket allvarliga, biverkningen laktacidosis inträffa – en biverkning som under senare tid debatterats [11]. Metformin kan i dag användas till patienter med eGFR ≥30 ml/min (man bör göra en dosreduktion från eGFR <45 ml/min). Vid svåra infektioner eller risk för intorkning samt inför intravenös kontrasttillförsel ska metformin tillfälligt sättas ut och kan sedan återinsättas enligt gängse rutiner.

### Sulfonylureider och metiglinider

Sulfonylureiderna (glimepirid, glipizid och glibenklamid) ökar insulinsekretion genom att stimulera receptorer på betacellens yta, detta i sin tur genom att stänga ATP-känsliga kaliumkanaler i betacellsmembranet. Stängning av kaliumkanalen framkallar depolarisation av betacellen och resulterar i ökat inflöde av kalcium till cellen genom öppnande av kalciumkanalerna, vilket slutligen leder till insulinfrisättning [12].

Effekten av insulinstimulering bestäms helt av betacellens kvarstående kapacitet att producera insulin. Med sulfonylureidbehandling ökar risken för allvarliga hypoglykemier; risken är störst för glibenklamid eftersom detta läkemedel har aktiva metaboliter som utsöndras via njurarna. Sulfonylureider har bra och snabb glukossänkande effekt (HbA<sub>1c</sub> 10–15 mmol/mol). Sulfonylureider kan ges i kombination med metformin. Det är dock mer tveksamt huruvida sulfonylureider ska användas i kombination med insulin, framför allt hos äldre, eftersom risken för hypoglykemi kan öka [13]. Sulfonylureider ska (liksom metformin) inte användas vid nedsatt njurfunktion (kontra-indicerat om eGFR <30 ml/min).

Repaglinid, tillhör gruppen metiglinider, är en kortverkande insulinfrisättare som stänger de ATP-känsliga kaliumkanalerna via ett målprotein i betacellen. Repaglinid kan möjligen ge en fördel jämfört med sulfonylureider med avseende på hypoglykemier [12], dock till priset av fler doseringstillfällen (repaglinid ska alltid tas i samband med måltid, vilket inte krävs för sulfonylureider). Repaglinid kan användas även vid terminal njursvikt.

### Pioglitazon

Pioglitazon, som tillhör gruppen glitazoner, ökar insulinkänsligheten genom att binda till nukleära per-

---

**»Alla individer med typ 2-diabetes ska erbjudas motiverande insatser för livsstilsförändring, och hos personer med nydebuterad diabetes bör man eftersträva normalt blodglukosvärde.«**

---

**TABELL 1.** Sammanfattande tabell för de aktuella diabetesläkemedelsgrupper (gamla som nya) man i dag har till förfogande för behandling av typ 2-diabetes. Tabellen summerar de viktigaste fysiologiska effekterna, möjlig HbA<sub>1c</sub>-effekt och effekt på vikt och hjärt-kärlsjukdom samt vanliga biverkningar och kostnad. (DPP-4 = dipeptidylpeptidas 4; SGLT-2 = natrium-glukos-kotransportör-2; GLP-1 = glukagonlik peptid-1.) Socialstyrelsens prioritet görs enligt skalan 1 (högst prioritet) till 10 (lägst prioritet).

Läkemedel	Fysiologisk effekt	Prioritet <sup>a</sup>	Prioritet <sup>b</sup>	HbA <sub>1c</sub> -effekt, mmol/mol	Effekt på vikt	Biverkningar	Effekt på kardiovaskulär sjukdom	Kostnad
● Metformin	↑ Insulinkänslighet ↓ Hepatisk glukosproduktion	1	–	10–15	Neutral	Gastrointestinala Laktacidosis? B <sub>12</sub> -brist	+	↑
● Sulfonylureider	↑ Insulinsekretion	4	4	10–15	Viktuppgång	Hypoglykemi	–	↑
● DPP-4-hämmare	↑ Insulinsekretion ↓ Glukagonsekretion	7	5	5–10	Neutral	–	–	↑↑↑
● Akarbos	↓ Glukosupptag i tarm	9	9	5	Neutral	Gastrointestinala	(+)	↑↑
● Glitazoner	↑ Insulinkänslighet	10	10	10	Viktuppgång	Hjärtsvikt Osteoporos	+	↑
● SGLT-2-hämmare	↓ Återresorption av glukos i proximala tubuli	3 <sup>c</sup> 7 <sup>d</sup>	3 <sup>c</sup> 5 <sup>d</sup>	5–10	Viktnedgång	Urogenitala infektioner Polyuri	++	↑↑↑
● GLP-1-agonister	↑ Insulinsekretion ↓ Glukagonsekretion	3 <sup>c</sup> 7 <sup>d</sup>	3 <sup>c</sup> 5 <sup>d</sup>	10–15	Viktnedgång	Gastrointestinala Ökad hjärtfrekvens	++	↑↑↑↑
● Insulin	Aktiverar insulinreceptorer	–	3	10–15	Viktuppgång	Hypoglykemi	–	↑↑↑

<sup>a</sup>Socialstyrelsens rekommenderade prioritet för monoterapi.

<sup>b</sup>Socialstyrelsens rekommenderade prioritet när preparatet ges som tillägg till metformin.

<sup>c</sup>Socialstyrelsens rekommenderade prioritet vid manifest hjärt-kärlsjukdom.

<sup>d</sup>Socialstyrelsens rekommenderade prioritet när manifest hjärt-kärlsjukdom inte föreligger.

oxisomproliferator-aktiverade  $\gamma$ -receptorer (PPAR- $\gamma$ ) som via genuttryck (mRNA) inverkar på fettstyrmetabolismen [14]. Pioglitazon påverkar blodglukos främst genom förbättrad insulinkänslighet och kan vid uttalad insulinresistens ha god effekt på HbA<sub>1c</sub>, ca 10–15 mmol/mol. Man måste dock komma ihåg att den maximala effekten kan komma först efter 2–3 månader. Läkemedlet lämpar sig därför sällan i monoterapi om syftet med behandlingen är snabb HbA<sub>1c</sub>-sänkning. Pioglitazon ska inte användas vid hjärtsvikt. Läkemedlet är förknippat med en viss viktuppgång.

### Alfaglukosidashämmare

Akarbos är en alfaglukosidashämmare som hämmar upptaget av kolhydrater i tunntarmen efter måltid [12]. Eftersom mer kolhydrater kvarstannar i tarmen är förekomsten av gastrointestinala biverkningar mycket hög. Läkemedlet absorberas till blodet till endast 3 procent och ger därför ringa risk för systembiverkningar. Akarbos ger inte hypoglykemi. Den höga förekomsten av gastrointestinala biverkningar och den modesta effekten på HbA<sub>1c</sub>, ca 5 mmol/mol, medför att läkemedlet sällan används.

### Insulin

Insulinbehandling vid typ 2-diabetes är alltid att föredra om det finns behov av snabb glukossänkning eller vid uttalad betacellsvikt (t ex vid lång diabetesduration). Likaså kan man i princip alltid använda insulin om det föreligger kontraindikation för andra diabetesläkemedel. NPH-insulin till natten är ett bra alternativ vid högt HbA<sub>1c</sub>, som tillägg till metformin. Rekommendationen är då att starta med NPH-insulin (10–12 E) och titrera till målvärde (f-glukos 6 mmol/l). Om f-glukosvärdet tre på varandra följande morgnar

är >8 mmol/l alternativt 6–8 mmol/l, ökar man med 4 E respektive 2 E till dess att patienten uppnått f-glukos 6 mmol/l [15]. HbA<sub>1c</sub> kontrolleras tidigast efter 2–3 månader.

Om HbA<sub>1c</sub> då är fortsatt otillfredsställande måste man fundera på behandlingsföljsamhet eller möjlig postprandial hyperglykemi (kontrollera då blodglukos före och efter måltid).

Vid postprandial hyperglykemi krävs oftast även måltidsinsulin. En enkel behandlingsstrategi är basal bolusregim där man kan börja med att lägga till ett måltidsinsulin till den största måltiden [16].

### Flera nya diabetesläkemedel

Under de senaste 10 åren har vi fått fler nya läkemedel för behandling av typ 2-diabetes. Vissa av dem är redan etablerade (inkretinbaserade läkemedel), medan andra är relativt nya (natrium-glukos-kotransportör-2 [SGLT-2]-hämmare).

### Inkretinbaserade läkemedel

Vid födointag frisätts från tarmen bl a inkretinhormo-

»Insulinbehandling vid typ 2-diabetes är alltid att föredra om det finns behov av snabb glukossänkning eller vid uttalad betacellsvikt (t ex vid lång diabetesduration).«

net GLP-1 (glukagonlik peptid-1) som stimulerar till insulinfrisättning från betacellerna i pankreasöarna [17]. Denna stimulering sker genom en glukosberoende mekanism, vilket medför att insulinfrisättningen avstannar om blodglukos sjunker under 5 mmol/l. Mer än 50 procent av betacellernas insulinsekretion efter födointag beror på inkretineffekten [18]. Sekretionen av GLP-1 efter måltid är dosberoende, vilket innebär att ökat kaloriintag leder till större frisättning av GLP-1 [19]. Inkretinbehandling, som stimulerar GLP-1-receptorn, delas upp i GLP-1-agonister (subkutan injektionsbehandling) och DPP-4 (dipeptidylpeptidas-4)-hämmare (tablettbehandling).

**GLP-1-agonister.** GLP-1-agonisterna har dels utvecklats ur exendin-4 (exenatid och lixisenatid), dels ur nativt GLP-1 (liraglutid och dulaglutid). Vid injektion av GLP-1 stimuleras receptorn mer kraftfullt än vid den fysiologiska GLP-1-stimulering som ses med DPP-4-hämmare. Detta leder till en HbA<sub>1c</sub>-sänkning på 10-15 mmol/mol, men även till ökad mättnadskänsla och möjlig viktneigång [20]. Inte sällan drabbas patienterna av gastrointestinala biverkningar (illamående och ibland även kräkningar), vilka oftast är övergående inom några veckor. Halveringstiden för GLP-1-agonister varierar och därmed injektionsfrekvensen (exenatid 2 gånger per dag, liraglutid och lixisenatid 1 gång per dag). I dag finns även beredningar som kan ges 1 gång per vecka (exenatid och dulaglutid). Allt oftare kombineras GLP-1-agonisterna med insulin, och i dag finns även färdiga kombinationsberedningar med insulin och GLP-1-agonister.

**DPP-4-hämmare.** GLP-1 inaktiveras i blodet genom enzymet dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4). Enzymet klyver GLP-1-peptiden till en inaktiv peptid som elimineras via njuren. Inaktivering sker snabbt, vilket medför att GLP-1 har kort halveringstid (1-2 minuter). DPP-4-hämmare (sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin och linagliptin) binder till DPP-4-enzymet och motverkar således nedbrytningen av GLP-1, vilket medför en fysiologisk koncentrationsökning av GLP-1 i blodet [21].

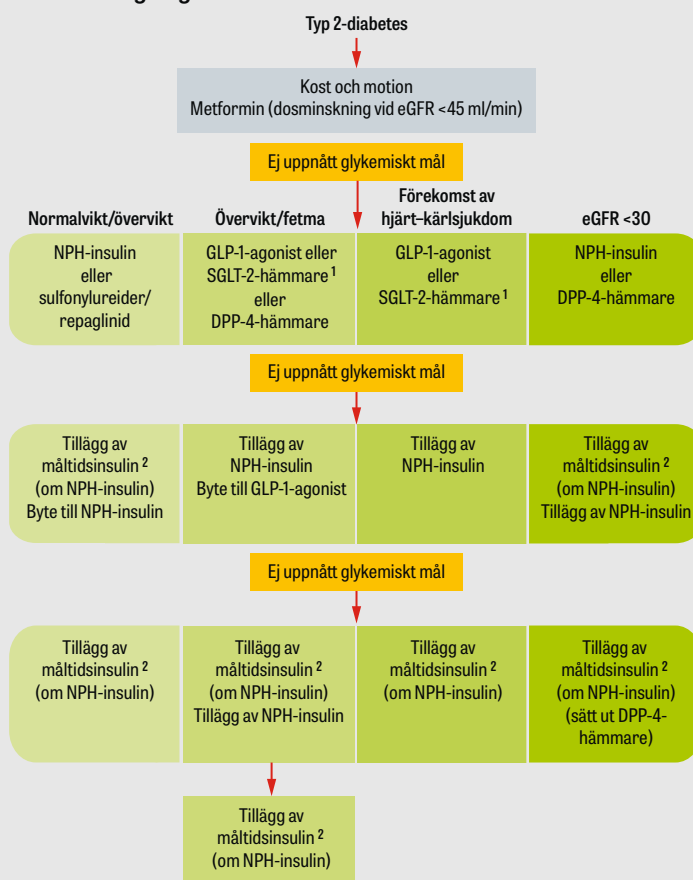
DPP-4-hämmarna ger alla en likvärdig HbA<sub>1c</sub>-reduktion (5-10 mmol/mol) [22]. DPP-4-hämmarna är viktneutralla, och man kan inte förvänta sig någon viktneigång för GLP-1-agonisterna. Glukagoninsöndringen hämmas dock vid behandling med DPP-4-hämmare. DPP-4-hämmare tolereras oftast mycket väl av patienterna och har låg biverkningsgrad. Vid sviktande njurfunktion ska dosen av sitagliptin, saxagliptin och vildagliptin reduceras. Detta gäller dock inte för linagliptin, som kan användas oberoende av njurfunktionen eftersom nedbrytningen sker i levern [23] till skillnad från de andra DPP-4-hämmarna som elimineras via njuren.

DPP-4-hämmare kan vara fördelaktiga för äldre individer med typ 2-diabetes om behandlingsmålet för HbA<sub>1c</sub> är mindre viktigt och för att undvika hypoglykemier.

## Natrium-glukos-kotransportör-2-hämmare

Under fysiologiska förhållanden reabsorberas glukos till 90 procent via SGLT-2-receptorer, vilka är lokaliserade i proximala njurtubuli. SGLT-2-hämmare (dapa-

**FIGUR 1. Behandlingsalgoritm**



► Förslag på behandlingsalgoritm vid typ 2-diabetes, modifierat efter Inzucchi SE, et al [16] och efter Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård 2017 ([www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)).

<sup>1</sup> Om eGFR ≥60 ml/min.

<sup>2</sup> Enligt basal bolusregim [16].

gliflozin, empagliflozin och kanagliflozin) binder till receptorerna och hämmar därmed reabsorptionen av glukos. SGLT-2-hämmare sänker njutröskelvärdet för reabsorptionen av glukos (mer glukos utsöndras). Kliniska studier visar en HbA<sub>1c</sub>-sänkning på 5-10 mmol/mol [14].

Eftersom effekten av dessa läkemedel är oberoende av insulinresistens och betacellsvikt ses likartad HbA<sub>1c</sub>-sänkande effekt vid debut av typ 2-diabetes som vid lång diabetesduration (relativ insulinbrist). SGLT-2-hämmare anses vara särskilt lämpade vid postprandial hyperglykemi. Den glukossänkande effekten avtar vid njurfunktionsnedsättning (eGFR <45 ml/min) [24]. Andra gynnsamma effekter av behandling med SGLT-2-hämmare kan vara en viktneigång på 2-3 kg (vilken i regel stabiliseras efter ca 4-6 månader), eftersom man förlorar ca 250 kcal/dag (60-90 g glukos) i urinen [25].

En vanlig biverkning av SGLT-2-hämmare är genital svampinfektion (även bakteriell urinvägsinfektion), och det är viktigt att informera patienten om detta. Genital svampinfektion ska behandlas enligt rådande

behandlingsföreskrifter utan att behandlingen med SGLT-2-hämmare egentligen måste upphöra. Man ska även informera patienten om att SGLT-2-hämmare har diuretiska effekter (patienten kan i början av behandlingen uppleva ökad urinering, som oftast avstannar vid förbättrad glukoskontroll). Man bör dock vara försiktig med behandling med SGLT-2-hämmare till äldre individer med samtidig omfattande diuretikabehandling på grund av risk för intorkning.

Eftersom SGLT-2-hämmare kan öka ketonbildning ska läkemedlet inte ges till individer med ketosbenägenhet (t ex individer med typ 1-diabetes). För kanagliflozin sågs i utfallsstudien en signifikant ökad risk för tåamputationer; det är därför kontraindicerat att ge kanagliflozin till patienter med pågående fotsår [26]. Man kan inte helt utesluta en skiljningsklassseffekt för SGLT-2-hämmare, varför försiktighet möjligen ska råda även för behandling med empagliflozin [27] och dapagliflozin vid pågående fotsår och typ 2-diabetes.

## Metformin och livsstilsintervention är grunden

I fråga om förstahandsval av läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes skiljer sig inte Socialstyrelsens nya rekommendationer 2017 från dem 2010. Patienter med typ 2-diabetes bör erbjudas metformin. Om patienten inte tolererar metformin är många diabetesläkemedel från olika läkemedelsgrupper subventionerade att användas i monoterapi. Nytt från Socialstyrelsen är att individer med typ 2-diabetes och manifest hjärt-kärlsjukdom bör erbjudas empagliflozin/kanagliflozin eller liraglutid.

Då metformin inte räcker till för en bra glukoskontroll måste man fundera på vilket/vilka av diabetes-

läkemedlen som passar individen bäst (Tabell 1). Många av de perorala diabetesläkemedlen finns i fasta kombinationer med metformin, vilket kan förenkla behandlingsföljsamheten, men de kan också vara olämpliga för vissa individer. Vidare finns också fasta kombinationer i injektionsform. Oavsett vilken behandling man väljer efter metformin ska metformin och fortsatt livsstilsintervention alltid utgöra grunden för behandling vid typ 2-diabetes (Figur 1).

I läkemedelsvalet efter metformin bör dock individens behov vara vägledande [8]. De faktorer som då kan vara avgörande är bl a manifest hjärt-kärlsjukdom, fetma, nydebuterad sjukdom, ålder, risk för hypoglykemi, njurfunktionsnedsättning och pris (Figur 1, Tabell 1)

Genom kännedom om de bakomliggande störningar som karakteriserar sjukdomen och de effekter som livsstilsintervention tillsammans med diabetesläkemedlen kan åstadkomma kan vi bli ännu bättre rustade för effektiv behandling av individer med typ 2-diabetes. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Thomas Nyström har mottagit föreläsararvode från AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly och NovoNordisk samt erhållit forskningsanslag från AstraZeneca, Eli Lilly och NovoNordisk. David Nathanson har mottagit föreläsararvode från Eli Lilly, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim och AstraZeneca. Utöver detta har författarna även ett akademiskt forskningsamarbete med AstraZeneca (DAISY-projektet).

- Tina Nyström Rönnäs, Stockholm, har bidragit med kritisk granskning av manuskriptet.

Citera som: *Läkartidningen. 2018;115:EXDT*

## REFERENSER

- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
- Lind M, Wedel H, Rosengren A. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;374(8):788-9.
- Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*. 2016;126(1):12-22.
- Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(2):171-6.
- Wright EM, Hirayama BA, Luo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med*. 2007;261(1):32-43.
- Ferrannini E, Mari A.  $\beta$ -cell function in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2014;63(10):1217-27.
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102-10.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-9.
- Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. Epub 3 aug 2017. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z.
- Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*. Epub 2 aug 2017. doi: 10.1007/s00125-017-4336-x.
- Lipska KJ, Flory JH, Hennessy S, et al. Citizen petition to the US Food and Drug Administration to change prescribing guidelines: the metformin experience. *Circulation*. 2016;134(18):1405-8.
- Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2005;65(3):385-411.
- Mogensen UM, Andersson C, Fosbøl EL, et al. Sulphonylurea in combination with insulin is associated with increased mortality compared with a combination of insulin and metformin in a retrospective Danish nationwide study. *Diabetologia*. 2015;58(1):50-8.
- Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(10):566-92.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, et al. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3080-6.
- Inzucchi SE, Matthews DR; Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes Position Statement Writing Group. Response to Comments on Inzucchi et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140-149. *Diabetes Care*. 2015;38(8):e128-9.
- Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013;17(6):819-37.
- Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29(1):46-52.
- Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol Ther*. 2007;113(3):546-93.
- Li Z, Zhang Y, Quan X, et al. Efficacy and acceptability of glycaemic control of glucagon-like peptide-1 receptor agonists among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154206.
- Ahrén B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin - diabetes control and potential adverse events. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(4):487-98.
- Gamble JM, Clarke A, Myers KJ, et al. Incretin-based medications for type 2 diabetes: an overview of reviews. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(7):649-58.
- Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(10):939-46.
- Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(1):33-59.
- Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2015-22.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.