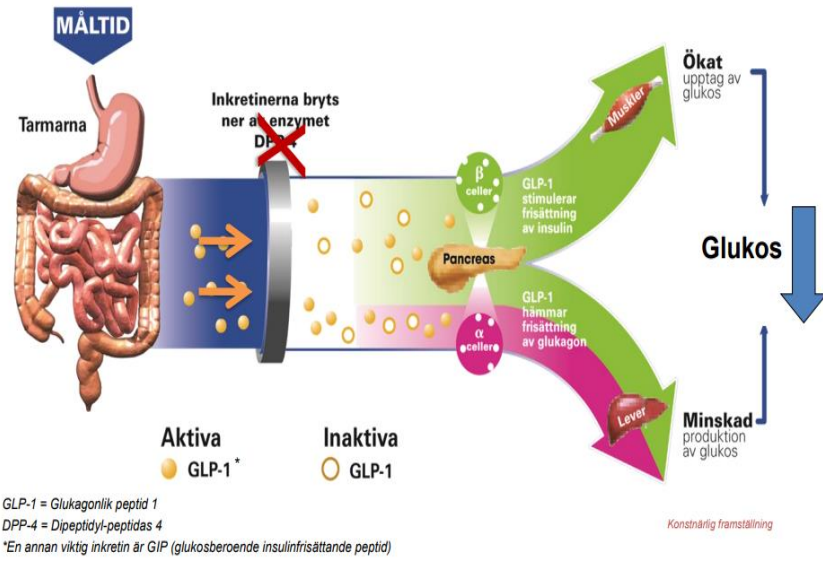


# Biverkningar av GLP1-analoger

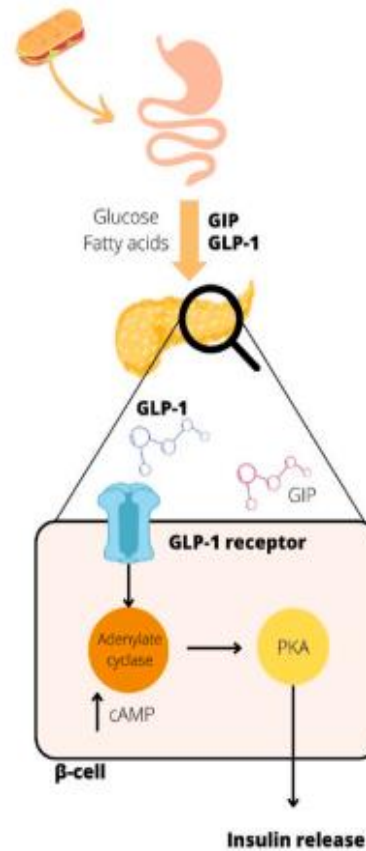
**Simona Chisalita**

Överläkare, adj. universitetslektor  
Endokrinmedicinska kliniken, US

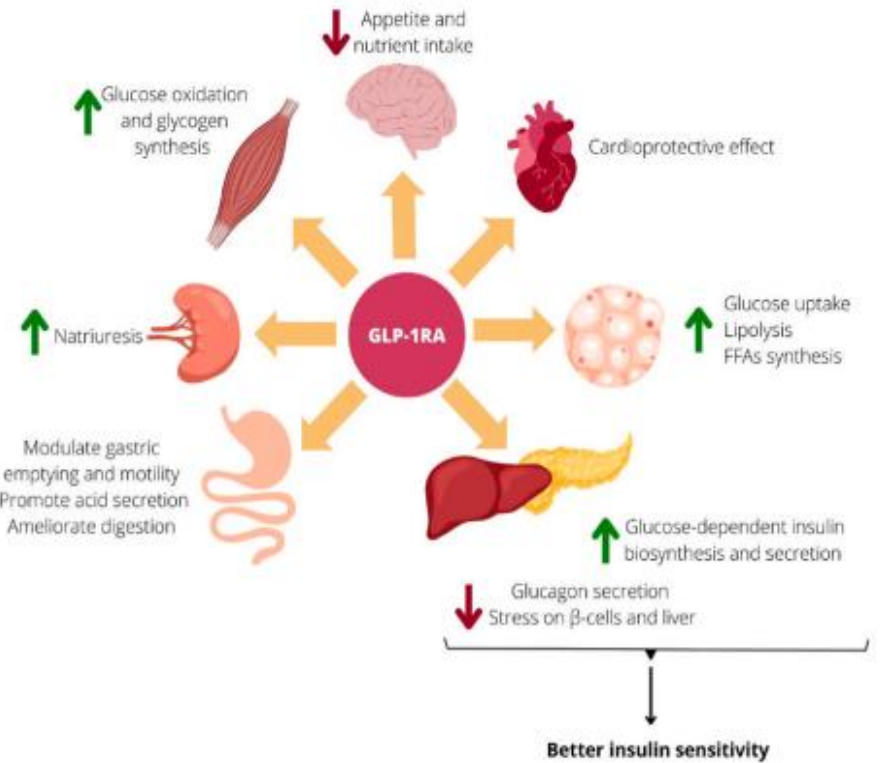
# GLP1-analoger effekter



A. GLP-1 receptor pathway



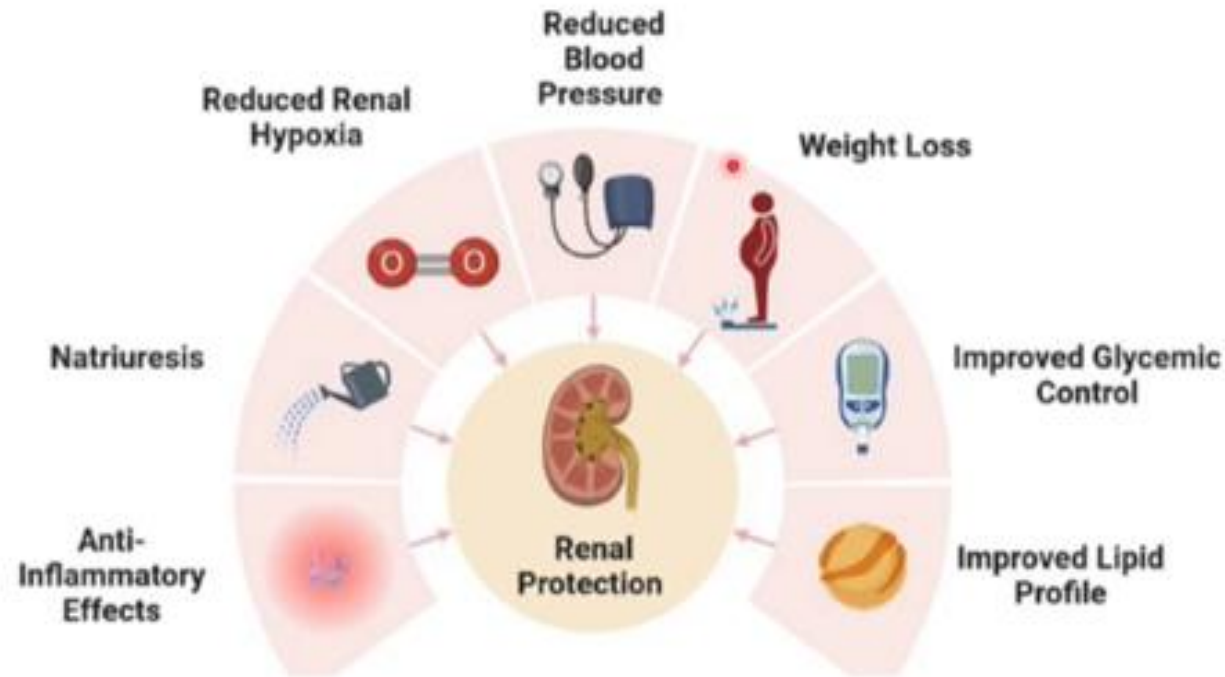
B. GLP-1RA effects in different tissues



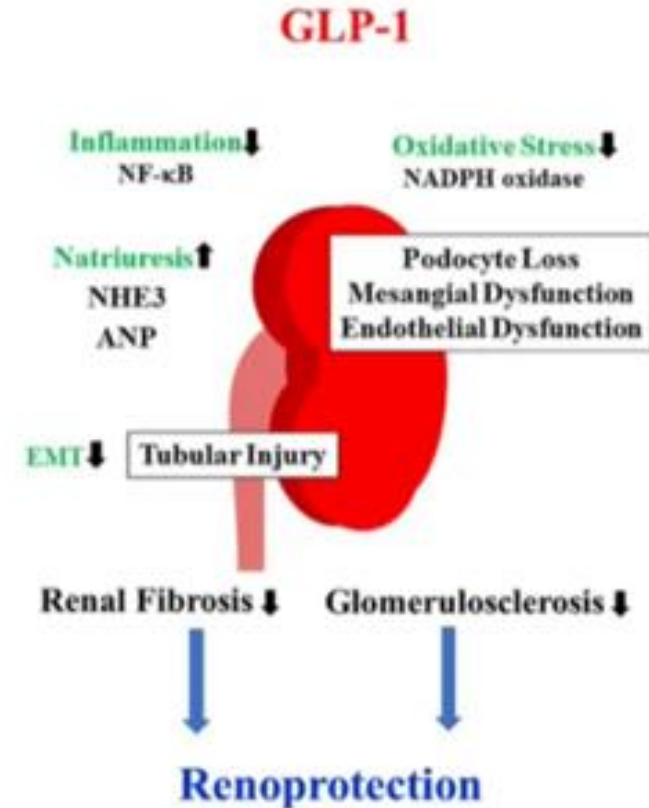
# Biology and Clinical Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Vascular Protection

Kevin Yau, MD,<sup>1</sup> Ayodele Odutayo, MD, MSc, DPhil,<sup>2</sup> Sarya Dash, MD, PhD, and David Z.I. Cherney, MD, CM, PhD

Canadian Journal of Cardiology 39 (2023) 1816–1838



Putative mechanisms of renal protection from glucagon-like peptide-1 receptor agonists.



Drug (brand name)	Indication	Duration of action	Dosing frequency	Single use or multiuse injector	Approved dose	Homology	Dose titration	Lower eGFR limit (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )
Dulaglutide (Trulicity)	Diabetes	Long-acting	Once weekly	Single	0.75 mg 1.5 mg 3.0 mg 4.5 mg	Human GLP-1	Not required for GI side effects May increase dose at weekly intervals	15
Exenatide (Byetta)	Diabetes	Short-acting	BID	Multiple	5 µg 10 µg	Exendin-4	Increase to 10 µg BID after 1 month	30
Exenatide ER (Bydureon)	Diabetes	Long-acting	Once weekly	Single	2 mg	Exendin-4	Not required for GI side effects	30
Liraglutide (Victoza)	Diabetes	Long-acting	Once daily	Multiple	0.6 mg 1.2 mg 1.8 mg	Human GLP-1	Increase to 1.2 mg daily after 1 week Increase to 1.8 mg daily after 1 week at 1.2 mg dose	15
Liraglutide (Saxenda)	Weight loss	Long-acting	Once daily	Multiple	0.6 mg 1.2 mg 1.8 mg 3 mg (obesity)	Human GLP-1	Increase to 1.2 mg daily after 1 week Increase to 1.8 mg daily after 1 week at 1.2 mg dose Increase to 3 mg daily after 4 weeks at 1.8 mg dose	15
Lixisenatide (Adlyxine)	Diabetes	Short-acting	Once daily	Multiple	10 µg 20 µg	Exendin-4	Yes	30
Semaglutide (Ozempic)	Diabetes	Long-acting	Once weekly	Multiple	0.25 mg 0.5 mg 1 mg	Human GLP-1	Increase to 0.5 mg weekly after 4 weeks Increase to 1 mg weekly after 4 weeks at 0.5 mg dose Increase to 2 mg weekly after 4 weeks at 1 mg dose	15
Semaglutide (Wegovy)	Weight loss	Long-acting	Once weekly	Multiple	0.25 mg (19 clicks) 0.5 mg (38 clicks) 1 mg (76 clicks) 2.4 mg (obesity)	Human GLP-1	Increase to 0.5 mg weekly after 4 weeks Increase to 1 mg weekly after 4 weeks at 0.5 mg dose Increase to 1.7 mg weekly after 4 weeks at the 1 mg dose Increase to 2.4 mg weekly after 4 weeks at the 1.7 mg dose	15
Oral semaglutide (Rybelsus)	Diabetes	Long-acting	Once daily	NA	3 mg 7 mg 14 mg	Human GLP-1	Increase to 7 mg daily after 4 weeks Increase to 14 mg daily after 4 weeks at 7 mg dose	15

## **Insulin/ GLP1 analog**

- Deglutek/ Liraglutid (Xulophy)
- Glargine/lixisenatide (Xuliqua)

## **GIP-/GLP1-analoger**

- Tirzepatide (Mounjaro)

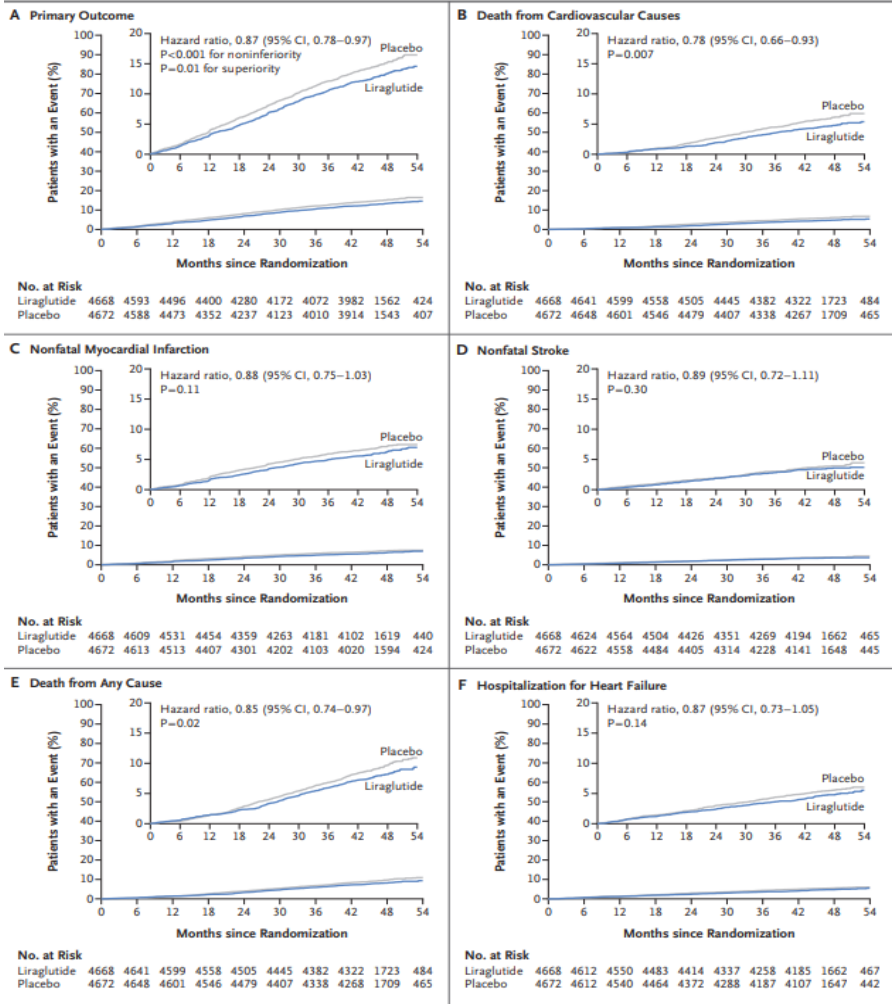
## **GIP\*-/GLP1-analoger/Glukagon**

- Retatrutide

\*GIP= = glukosberoende insulinotrop polypeptid

## Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabe

Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Peter Kristensen, M.D., E



Event	Liraglutide (N = 4668)	Placebo (N = 4672)	P Value
<i>no. of patients (%)</i>			
<b>Adverse event</b>			
Any adverse event	2909 (62.3)	2839 (60.8)	0.12
Serious adverse event	2320 (49.7)	2354 (50.4)	0.51
Confirmed hypoglycemia†	2039 (43.7)	2130 (45.6)	0.06
<b>Severe adverse event</b>			
Severe hypoglycemia†	114 (2.4)	153 (3.3)	0.02
Acute gallstone disease	145 (3.1)	90 (1.9)	<0.001
Cholelithiasis	68 (1.5)	50 (1.1)	0.09
Acute cholecystitis	36 (0.8)	21 (0.4)	0.046
Hypothyroidism	44 (0.9)	33 (0.7)	0.21
Hyperthyroidism	13 (0.3)	8 (0.2)	0.27
Diabetic foot ulcer	181 (3.9)	198 (4.2)	0.38
Allergic reaction	59 (1.3)	44 (0.9)	0.14
Injection-site reaction	32 (0.7)	12 (0.3)	0.002
<b>Adverse event leading to permanent discontinuation of trial regimen</b>			
Any adverse event	444 (9.5)	339 (7.3)	<0.001
Serious adverse event	192 (4.1)	245 (5.2)	0.01
Severe adverse event	164 (3.5)	188 (4.0)	0.20
Nausea	77 (1.6)	18 (0.4)	<0.001
Vomiting	31 (0.7)	2 (<0.1)	<0.001
Diarrhea	27 (0.6)	5 (0.1)	<0.001
Increased lipase level‡	15 (0.3)	11 (0.2)	0.43
Abdominal pain	11 (0.2)	3 (0.1)	0.03
Decreased appetite	11 (0.2)	2 (<0.1)	0.01
Abdominal discomfort	10 (0.2)	0	0.002
<b>Pancreatitis or neoplasm§</b>			
Acute pancreatitis	18 (0.4)	23 (0.5)	0.44
Chronic pancreatitis	0	2 (<0.1)	0.16
Any benign neoplasm	168 (3.6)	145 (3.1)	0.18
Any malignant neoplasm	296 (6.3)	279 (6.0)	0.46

# Victoza: biverkningar

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<b>Infektioner och infestationer</b>		Nasofaryngit Bronkit			
<b>Anafylaktiska reaktioner</b>				Immunsystemet	
<b>Metabolism och nutrition</b>		Hypoglykemi Aptitlöshet, minskat aptit	Dehydrering		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Huvudvärk Yrsel	Dysguesi		
<b>Hjärta</b>		Ökad hjärtfrekvens			
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående Diarré	Kräkningar Dyspepsi Smärta i övre delen av buken Förstoppning Gastrit Flatulens Spänd buk Gastroesofageal reflux Magbesvär Tandvärk	Fördröjd magsäckstömning	Tarmobstruktion	Pankreatit (inklusive nekrotisk pankreatit)
<b>Lever och gallvägar</b>			Kolelitis Kolecystit		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Hudutslag	Urticaria, hudutslag		
<b>Njurar och urinvägar</b>			Nedsatt njurfunktion Akut njursvikt		
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		Trötthet Reaktioner på injektionsstället	Allmän sjukdomskänsla		
7		Förhöjt amylas*			
<b>Undersökningar</b>					

ORIGINAL ARTICLE

# Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Stephen C. Bain, M.D., Agostino Consoli, M.D., et al.

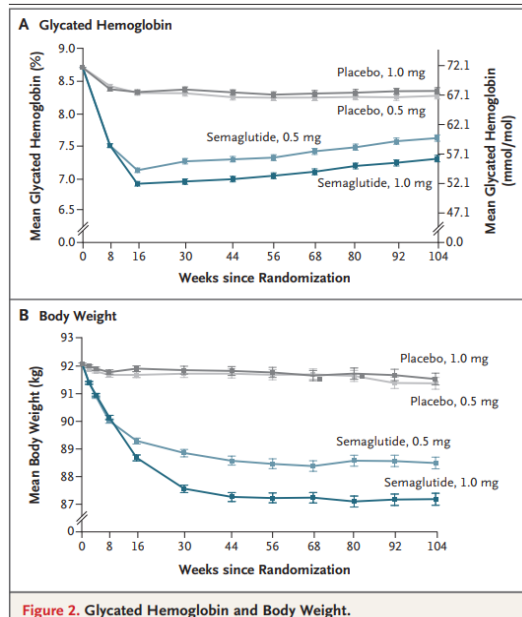
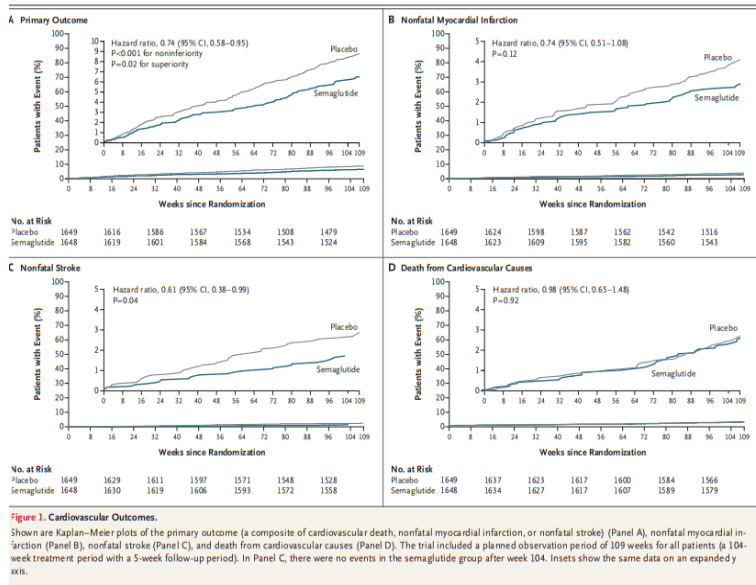


Table 3. Selected Adverse Events.\*

Event	Semaglutide		Placebo	
	0.5 mg (N=826)	1.0 mg (N=822)	0.5 mg (N=824)	1.0 mg (N=825)
	<i>number of patients (percent)</i>			
Adverse event	740 (89.6)	732 (89.1)	748 (90.8)	736 (89.2)
Serious adverse event†	289 (35.0)	276 (33.6)	329 (39.9)	298 (36.1)
Severe adverse event‡	200 (24.2)	207 (25.2)	216 (26.2)	194 (23.5)
Adverse event leading to treatment discontinuation	95 (11.5)	119 (14.5)	47 (5.7)	63 (7.6)
Nausea	18 (2.2)	38 (4.6)	2 (0.2)	2 (0.2)
Vomiting	14 (1.7)	23 (2.8)	3 (0.4)	2 (0.2)
Diarrhea	15 (1.8)	19 (2.3)	5 (0.6)	2 (0.2)
Gastrointestinal disorder§	419 (50.7)	430 (52.3)	294 (35.7)	290 (35.2)
Diarrhea	148 (17.9)	151 (18.4)	98 (11.9)	87 (10.5)
Nausea	143 (17.3)	180 (21.9)	62 (7.5)	67 (8.1)
Vomiting	87 (10.5)	122 (14.8)	43 (5.2)	34 (4.1)
Cardiac disorder¶	173 (20.9)	150 (18.2)	189 (22.9)	173 (21.0)
Atrial fibrillation	27 (3.3)	23 (2.8)	32 (3.9)	26 (3.2)
Acute pancreatitis¶¶	6 (0.7)	3 (0.4)	3 (0.4)	9 (1.1)
Gallbladder disorder	32 (3.9)	26 (3.2)	38 (4.6)	23 (2.8)
Cholelithiasis	21 (2.5)	17 (2.1)	19 (2.3)	12 (1.5)
Acute cholecystitis	4 (0.5)	0	6 (0.7)	2 (0.2)
Severe or symptomatic hypoglycemic event**	191 (23.1)	178 (21.7)	177 (21.5)	173 (21.0)
Acute renal failure	42 (5.1)	23 (2.8)	34 (4.1)	35 (4.2)
Allergic reaction	49 (5.9)	49 (6.0)	46 (5.6)	57 (6.9)
Injection-site reaction	8 (1.0)	9 (1.1)	9 (1.1)	12 (1.5)
Neoplasm¶¶¶	66 (8.0)	89 (10.8)	70 (8.5)	69 (8.4)
Benign	40 (4.8)	54 (6.6)	36 (4.4)	34 (4.1)
Premalignant	4 (0.5)	6 (0.7)	3 (0.4)	2 (0.2)
Malignant				
Any	26 (3.1)	40 (4.9)	35 (4.2)	35 (4.2)
Pancreatic	0	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)

\* Adverse events were selected on the basis of the safety profile of interest for GLP-1 receptor agonists. All data are based on the primary end point population.



# Semaglutid (Ozempic, Rybelsys)

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<b>Immunsystemet</b>			Överkänslighet		Anafylaktisk reaktion
<b>Anafylaktiska reaktioner</b>				Immunsystemet	
<b>Metabolism och nutrition</b>		Hypoglykemi vid användning med insulin eller SU	Dehydrering		
	Hypoglykemi vid användning med insulin eller SU	Minskad aptit			
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Yrsel	Dysguesi		
<b>Ögon</b>		Komplikationer av diabetesretinopati			
<b>Hjärta</b>			Ökad hjärtfrekvens		
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående	Kräkningar	Fördröjd magsäckstömning		Tarmobstruktion
	Diarré	Dyspepsi			
		Buksmärta			
		Förstoppning, rappningar			
		Gastrit, GE reflux			
		Flatulens, spänd buk			
<b>Lever och gallvägar</b>			Kolelitis, kolecystit		
<b>Njurar och urinvägar</b>			Nedsatt njurfunktion		
			Akut njursvikt		
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		Trötthet	Reaktioner på injektionsstället		
<b>Undersökningar</b>		Förhöjt amylas, lipas, Viktminskning			

# GLP1-analoger och sköldkörtelcancer

- Nationella registerdata från Danmark, Norge och Sverige för cirka 145 000 patienter som behandlats med GLP-1-analoger, främst liraglutid eller semaglutid, samt 290 000 patienter som behandlats med ett annat diabetesläkemedel (DPP4-hämmare).
- Risken att drabbas av sköldkörtelcancer jämfördes mellan grupperna under en genomsnittlig uppföljningstid på knappt fyra år.
- **GLP-1-behandling var inte förknippad med en ökad risk för sköldkörtelcancer.** Resultaten var konsekventa även när GLP-1-analoger jämfördes med en tredje grupp diabetesläkemedel (SGLT2-hämmare).
- Man kan inte utesluta att risken för vissa sköldkörtelcancertyper förhöjs i mindre t ex. till hos personer med hög medfödd risk för medullär cancer i sköldkörteln som avråds från att använda dessa läkemedel

# GLP1-analoger och viktnedgång

- Liraglutid (Saxenda) minskar kroppsvikten med drygt fem procent
- Semaglutid (Ozempic, Rybelsus och Wegovy) går patienterna ned närmare 15 procent av sin kroppsvikt efter ett drygt års behandling.
- Godkända inom EU för behandling av obesitas, fetma

# GLP1-analoger vid typ 1 diabetes

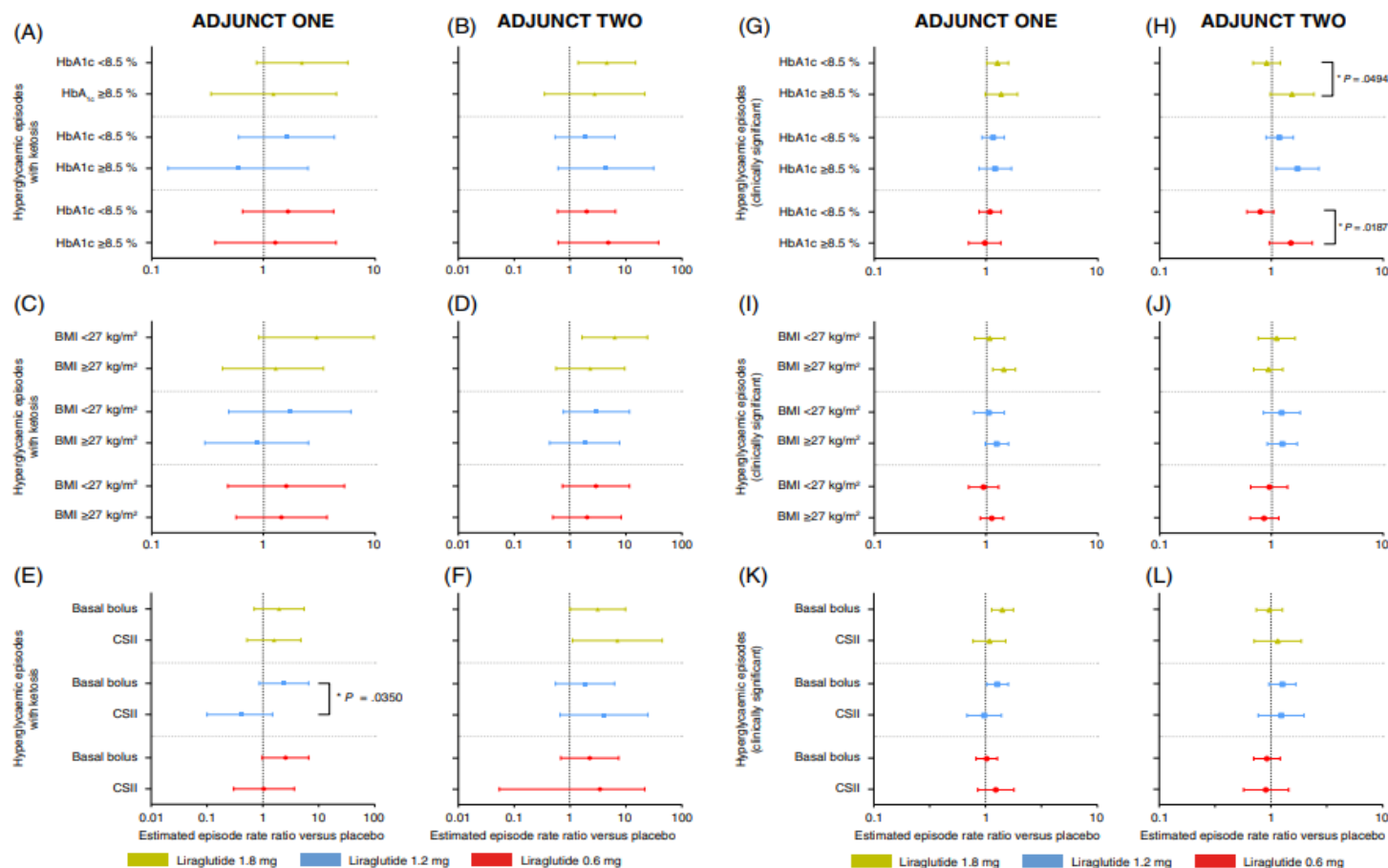
**Rekommenderas inte!**

**MEN**

**Om pat med typ 1 diabetes har obesitas/insulin resistens?**

# Efficacy and safety of liraglutide in type 1 diabetes by baseline characteristics in the ADJUNCT ONE and ADJUNCT TWO randomized controlled trials

Thomas F. Deigaard PhD<sup>1</sup> | Bernt J. von Scholten DMSc<sup>2</sup> |



Liraglutid 1,8 mg in pat med typ 1 diabetes och högt BMI sänker HbA1c, vikt, insulindoser UTAN ökad risk för hypoglykemi.

**FIGURE 3** Hyperglycaemia with ketosis and hypoglycaemia (clinically significant): week 26. Data are estimated mean rate ratios versus placebo with 95% confidence intervals at week 26 in ADJUNCT ONE (left panels) and in ADJUNCT TWO (right panels). Estimates are shown for hyperglycaemic episodes with ketosis (episodes with plasma glucose >16.7 mmol/L and plasma ketone >1.5 mmol/L) (panels A-F), and clinically significant hypoglycaemic episodes (symptomatic hypoglycaemic episodes as defined by Novo Nordisk as severe according to the American

# Glucagon-Like Peptide 1 Analogues as Adjunctive Therapy for Patients With Type 1 Diabetes: An Updated Systematic Review and Meta-analysis



Jeayoung Park,<sup>1</sup>  Spyridon Ntelis,<sup>1</sup> Elvina Yunasan,<sup>1</sup> Katherine D. Downton,<sup>2</sup>

Table 1. Summary of Mantel-Haenszel odds ratios for adverse events across included studies

	Overall GLP-1 vs placebo		Liraglutide			Exenatide		Albiglutide <sup>a</sup>	Lixisenatide <sup>a</sup>			
	M-H OR	Between-group heterogeneity ( <i>P</i> , <i>I</i> <sup>2</sup> )	1.8 mg	1.2 mg	0.6-0.9 mg	# of trials	Total # of pts	# of trials	# of trials			
All AEs	1.94 [1.63, 2.30]	<i>P</i> = .05*, 57.0%	5	1404	2	1111	2	1115	1	74	1	0
Serious AEs	1.00 [0.80, 1.24]	<i>P</i> = .31, 16.5%	6	1488	2	1111	2	1115	1	74	1	1
AEs leading to withdrawal	3.70 [2.63, 5.18]	<i>P</i> = .008**, 71.2%	6	1274	4	1175	3	1151	2	38	1	1
Nausea	4.71 [4.02, 5.52]	<i>P</i> = .002**, 77.1%	7	1488	4	1187	3	1151	3	62	1	0
Vomiting	3.79 [2.61, 5.50]	<i>P</i> = .23, 29.0%	6	793	3	491	2	453	1	30	1	0
Diarrhea	1.55 [1.12, 2.13]	<i>P</i> = .12†, 49.1%	4	709	2	455	1	417	0	0	1	0
Decreased appetite	5.73 [3.85, 8.53]	<i>P</i> = .05*, 66.3%	6	793	2	451	1	417	0	0	0	0
All hypoglycemia	1.43 [1.13, 1.80]	<i>P</i> = .97, 0%	5	1386	4	1237	4	1241	3	116	1	0
Symptomatic hypoglycemia	1.08 [0.87, 1.33]	<i>P</i> = .32, 13.5%	3	1260	2	1111	2	1113	0	0	1	0
Severe hypoglycemia	0.80 [0.63, 1.03]	<i>P</i> = .58, 0%	6	1440	4	1187	3	1151	0	0	1	0
Asymptomatic hypoglycemia	1.08 [0.91, 1.27]	<i>P</i> = .47, 0%	2	1109	2	1111	2	1115	0	0	1	0
All hyperglycemia	0.70 [0.57, 0.86]	<i>P</i> = .80, 0%	3	1260	2	1111	2	1115	1	74	1	0
Ketosis including DKA	1.37 [1.04, 1.79]	<i>P</i> = .63, 0%	3	1260	2	1111	2	1115	3	106	0	0

GLP-1 agonists significantly elevated the odds of all adverse events (AE), AEs leading to withdrawal, nausea, vomiting, diarrhea, decreased appetite, all hypoglycemia, and ketosis including DKA. GLP-1 agonists significantly decreased the odds of all hyperglycemia. Odds were not significantly changed for serious AEs, symptomatic hypoglycemia, severe hypoglycemia. Between-group heterogeneity was moderate or considerable for all AEs, AEs leading to withdrawal, nausea, diarrhea, and decreased appetite. Abbreviations: DKA, diabetic ketoacidosis; GLP-1, glucagon-like peptide-1; M-H, Mantel-Haensel; OR, odds ratio.

# Clinical and Safety Outcomes With GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors in Type 1 Diabetes: A Real-World Study

Khary Edwards,<sup>1,\*</sup>  Xilong Li,<sup>2,\*</sup> and Ildiko Lingvay<sup>1,2</sup> 

**Table 4. Adverse events experienced during GLP-1RA or SGLT2i use**

Event	GLP-1RA (N = 76)		SGLT2i (N = 39)	
	% (n) <sup>a</sup>	Rate <sup>b</sup>	% (n)	Rate <sup>b</sup>
DKA	3.9 (3)	1.6	12.8 (5)	6.6
Severe hypoglycemia	1.3 (1)	0.5	2.6 (1)	0
Pancreatitis	0 (0)	0	0 (0)	1.1
Hospitalizations <sup>c</sup>	21.1 (16)	13.6	28.2 (11)	15.4
Emergency room visits <sup>c</sup>	19.7 (15)	13.6	7.7 (3)	3.3

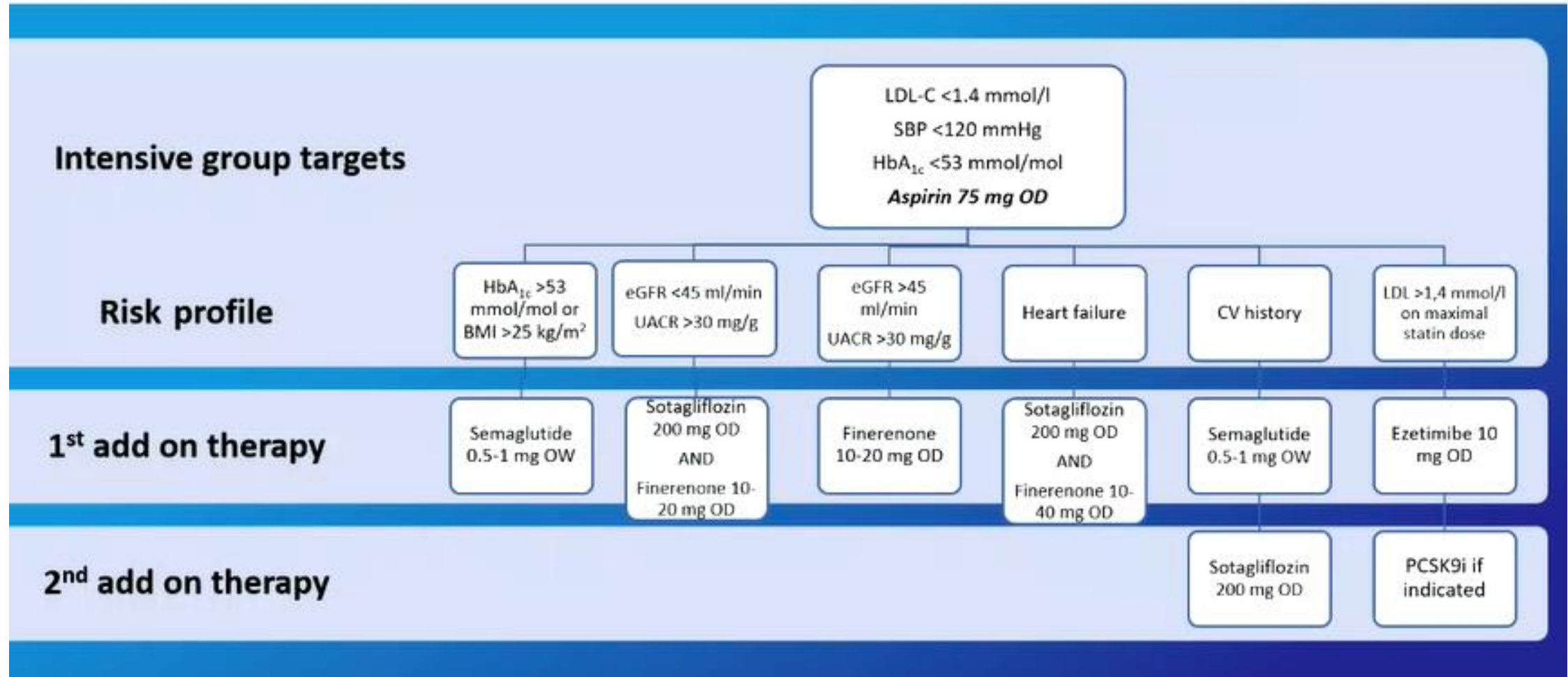
Abbreviations: DKA, diabetic ketoacidosis; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor.

<sup>a</sup>Number of patients with at least one event.

<sup>b</sup>Rate reported as events/100 patient-years.

<sup>c</sup>For any reason, not just diabetes related.

# STENO1 study treatment algorithm





# Åtgärd/förklaringar för GLP1-analog biverkningar

- Vid insättning rekom upptrappning schema för att minska risken för GI biverkan
- Oklart vilka faktorer predisponera till GI symptom.
- PIONEER 7 pat som avslutade beh hade låga doser som kan ge misstanke om individuellt påverkan.
- Ca. 15-30% diskontinuerlig GLP1 beh indicerar att efter initiala uppträningen beh tolereras väl.

# Ekvipotenta doser GLP1-analoger

Ungefärligen ekvivalenta dosregimer vid byte mellan GLP1-analoger (efter Almandoz et al, 2020):

Läkemedel	Dosregim (ungefärligen ekvivalenta doser i samma kolumn)			
Inj Victoza (liraglutid)	0,6 mg/d	1,2 mg/d	1,8 mg/d	
Inj Ozempic (semaglutid)		0,25 mg/v	0,5 mg/v	1 mg/v
T Rybelsus (semaglutid)	3 mg/d	7 mg/d	14 mg/d	
Inj Trulicity (dulaglutid)		0,75 mg/v	1,5 mg/v	3 mg/v

Almandoz JP, Lingvay I, Morales J, Campos C. Switching Between Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Rationale and Practical Guidance. Clin Diabetes. 2020 Oct;38(4):390-402 [Länk till annan webbplats](#)

# Åtgärd/förklaringar för GLP1-analog biverkningar

- LM diskontinuerlig resulterar i vikt uppgång.
- I STEP studien där 372 pat semaglutid beh den initialt 17,3 viktnedgång efter avslutat beh efter 32 v resulterde i 11,6% av viktuppgång. Även vinsten med initialt förbättrat blodtryck och HbA1c efter avslutat beh resulterade i försämrat blodtryck och HbA1c .
- Kvinnorna har store viktnedgång men även hög impakt av GI symp än man (estrogen protektion?, ökat exponering pag lägre vikt?)

# Tack för uppmärksamhet!

