



2024-12-03

GLP-1-analogers effekt på alkoholsug och konsumtion -Scoping review

Författare: Annelie Rönnberg, ST-läkare
Vårdcentralen Läkarhuset

Rapport: Rapportnr 283458 FoU i VGR, 2024

Litteraturstudie 2024

FoU i VGR: LÄNK: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/283458>

Utförd under ST i allmänmedicin
inom Grundläggande kurs i forskningsmetodik

Kursort: Göteborg

Handledare:

Hálfván Pétursson , Specialist i allmänmedicin, Med. Dr.

Västra Götalandsregionen, FoU primär och nära vård Göteborg och Södra Bohuslän,
Omtanken Källered vårdcentral

Studierektor:

Dimitrios Kellis, specialist inom allmänmedicin

Sammanfattning

Bakgrund

Alkoholberoende och riskbruk är ett relativt vanligt bekymmer som påverkar många individer och kan leda till allvarliga hälsoproblem. Läkemedel som GLP-1-analoger används främst för viktminskning och behandling av diabetes typ 2, studier indikerar att det möjligen kan minska på alkoholsug och alkoholkonsumtion.

Syfte/frågeställning

Syftet med denna kartläggande litteraturöversikt var att sammanställa befintlig forskning kring effekterna av GLP-1-analoger på alkoholkonsumtion och även identifiera kunskapsluckor.

Metod

En kartläggande litteraturöversikt genomfördes enligt Arksey och modell, där olika typer av studier granskades.

Resultat

Majoriteten av de inkluderade studierna visade ett samband mellan GLP-1-analoger och påverkan på alkoholsug. Man såg en signifikant minskning av alkoholkonsumtion under de tre första månaderna vid behandling med GLP-1 analog. Effekten tycks dock avta över tid och det finns en begränsad effekt hos individer med hög alkoholkonsumtion och normalt BMI.

Konklusion

GLP-1-analoger visar på en möjlig potential att minska alkoholkonsumtion under de första månaderna, särskilt hos individer med högre BMI och riskbruk. Det behövs mer forskning för att förstå de neurobiologiska mekanismerna bakom dessa effekter och för att identifiera specifika patientgrupper som har störst nytta av behandlingen.

Nyckelord

Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Alcohol drinking

Bakgrund

Alkoholens hälsorisker

Det är välkänt att överkonsumtion av alkohol kan leda till en rad hälsoproblem som leversjukdomar, hjärt-kärlsjukdomar och psykiska hälsoproblem. Alkoholsug spelar en betydande roll i att upprätthålla ett riskbruk eller utveckla missbruk, vilket gör det till ett viktigt mål för terapeutiska interventioner. Alkohol ökar även risken för skadliga konsekvenser som olyckor, desto mer alkohol en individ dricker desto större risk. Utifrån detta har Socialstyrelsen uppdaterat gränserna för missbruk av alkohol 2024(1). Enligt WHO Status Rapport 2024 så uppskattas cirka 2,6 miljoner individer i världen ha dött på grund av alkohol 2019(2). Uppskattningsvis har 400 miljoner människor av världens befolkning i ålder 15 år och äldre levt tillsammans med individer som har ett skadligt bruk av alkohol. Tillgång till screening, korta interventioner och behandling för personer med farligt alkoholberoende och riskbruk är fortfarande mycket låg. Det är även lågt för tillgången till mediciner för behandling av alkoholberoende (3).

GLP-1-analoger och dess potentiella effekter

GLP-1-analoger är långverkande varianter av GLP-1, ett hormon som naturligt frisätts i tunntarmen vid måltid. Detta hormon stimulerar insulinfrisättningen och hämmar produktion av glukagon, vilket resulterar till en sänkning av blodsockernivåerna. GLP-1 påverkar även matsmältningen genom att fördröja tömningen av magsäcken och ökar mättnadskänslan efter varje måltid, vilket sker genom att påverka områden i hjärnan som reglerar hunger och mättnad. Dessa mekanismer är av särskilt intresse för forskning kring alkoholsug eftersom samma hjärnområden, inklusive det mesolimbiska systemet, även reglerar belöningsupplevelser(3).

GLP-1 har en central roll i kommunikation mellan tarm, lever och hjärna, via sin receptor GLP-1R. Denna receptor finns i mesolimbiska området i hjärnan, som påverkar belöningsbearbetning(4). Studier har visat att GLP-1 minskar alkoholkonsumtion hos gnagare och icke-mänskliga primater. I en bland de prekliniska studierna fick gnagare alkohol i tre dagar i veckan under nio veckor i ett laboratorium(5). Resultat visade på en markant minskning av alkoholkonsumtion hos de behandlade gnagarna. Detta tyder på att GLP-1-analoger möjligen har en betydande inverkan på beteenden kopplade till alkoholintag(5).

Behov av nya behandlingsmetoder

Alkohol kan leda till en rad hälsoproblem och även sociala problem, därav finns det ett behov av att utveckla nya mål för terapeutisk intervention av hög alkoholkonsumtion. Eftersom alkoholsug är en drivande faktor bakom konsumtion, riskbruk och utvecklingen av missbruk, kan insatser som riktar sig mot detta sug vara av särskilt stor nytta. Forskning kring GLP-1-analoger och dess effekter på alkoholkonsumtion kan potentiellt öppna upp för nya behandlingsmetoder. Genom att förstå hur GLP-1 och dess analoger kan påverka hjärnans reglering av hunger och mättnad kan det finnas en möjlighet att utveckla strategier för att hjälpa individer att hantera sin alkoholkonsumtion mer effektivt. Det finns behov av ytterligare forskning kring GLP-1-analoger och deras påverkan på alkoholkonsumtion. Studier indikerar att det finns en koppling, som till exempel detaljerad information om de underliggande mekanismerna som kan förklara effekterna av GLP-1-analoger på alkoholkonsumtion¹

Det finns behov av ytterligare forskning kring GLP-1-analoger och deras påverkan på alkoholkonsumtion. Studier indikerar att det finns en koppling, som till exempel detaljerad information om de underliggande mekanismerna som kan förklara effekterna av GLP-1-analoger på alkoholkonsumtion. Det finns också ett behov av att förstå hur dessa läkemedel interagerar med belöningssystemet i hjärnan samt hur de kan påverka aptit och begär för alkohol.

Syfte/frågeställning

Målet med denna kartläggande litteraturöversikt är att sammanställa en översikt över befintliga studier som undersöker effekten av GLP-1-analoger på alkoholsug och konsumtion samt att identifiera kunskapsluckor.

Metod

Studiedesign

Denna studie är en kartläggande litteraturöversikt som genomfördes enligt Arkey & O'Malley metod från 2005(6) för att identifiera det tillgängliga

kunskapsläget, samt se över brister i aktuell kunskapen samt definiera undersöksområden som kan vara relevanta för framtida forskning. För att kunna säkerställa högsta kvalitet och reproducerbarhet har PRISMA-riktlinjerna använts(8) Se figur 1.

Identifiering av forskningsfråga

P: Vuxna och ungdomar som konsumerar alkohol

I: GLP-1-analog

O: Effekt på alkoholkonsumtion/alkoholsug

Studieurval

Inklusionskriterier:

1. Studietyper: Kvantitativa- och kvalitativa studier
2. Studier som studerar båda könen och åldrar mellan 15-80 år
3. Studier där syftet är att se på utfall av alkohol/missbruk med GLP-1-analog som intervention
4. Studier som fokuserar på empiriska observationer där data samlats direkt från verkliga resultat och observationer
5. Studier som är skrivna på engelska eller svenska

Exklusionskriterier:

1. Artiklar ej tillgängliga i fulltext i E-biblioteket i Vgr
2. Artiklar där fokus inte direkt relaterar till det specifika ämnet för översikten
3. Opinionsundersökningar eller artiklar utan peer-review
4. Prekliniska studier
5. Systematiska och kartläggande litteratur

Kartläggning av data

I september 2024 genomfördes en litteratursökning i databaserna PubMed och Embase. Inledningsvis utfördes flera försökssökningar, varefter söksträngar utvecklades i samarbete med en erfaren vetenskaplig bibliotekarie på biomedicinska biblioteket på Göteborgs Universitet. Den

söksträng som användes på databaserna var: (Alcohol drinking OR Alcohol consumption OR Alcohol intake OR Alcohol drinking habit) AND (Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists OR GLP 1 Analogs OR GLP-1 Receptor Agonists). Därefter valdes sökträffar baserat på förutbestämda inklusion- och exklusionskriterier.

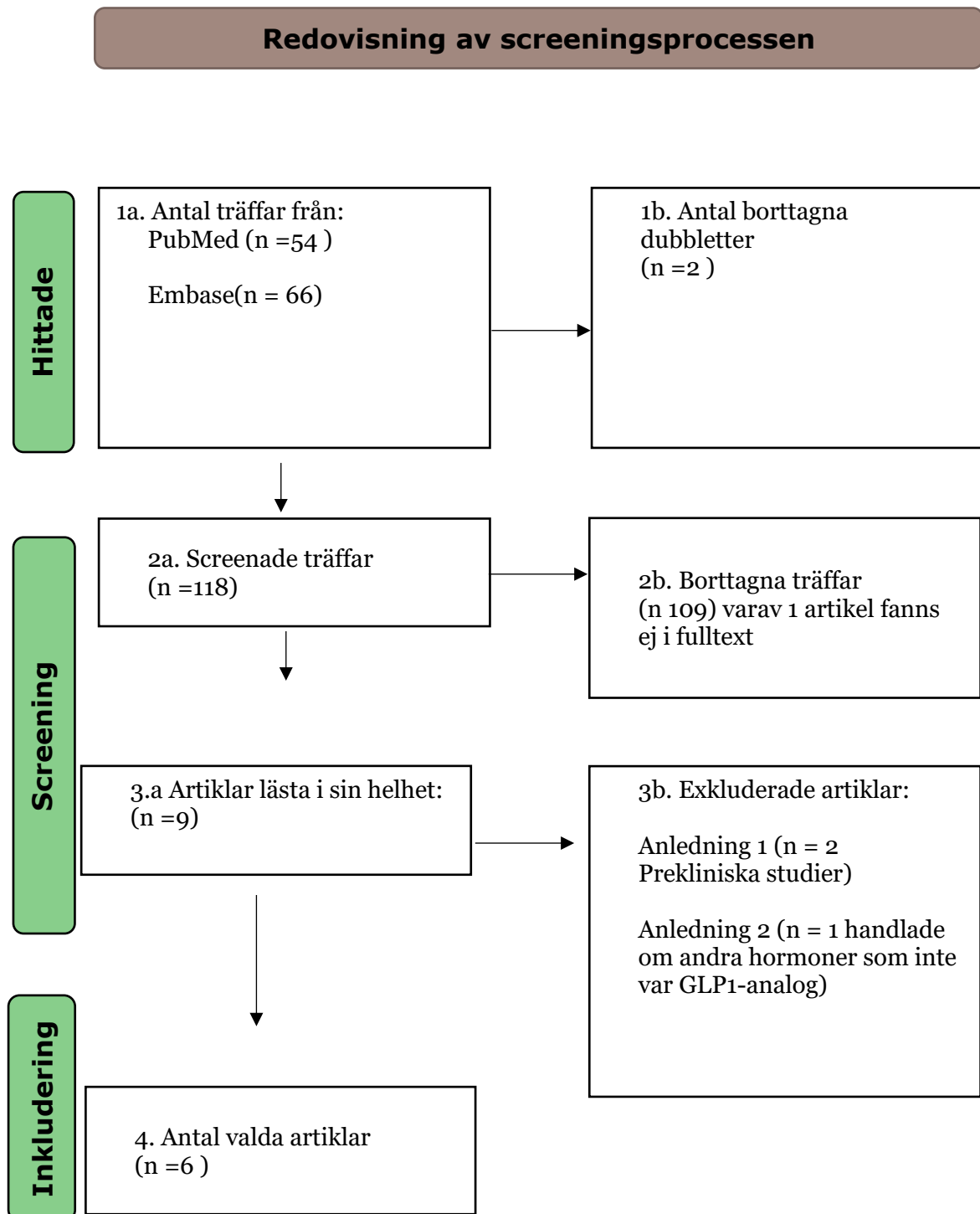
Etiska överväganden

Det här är en litteraturöversikt över tidigare genomförda studier och därför var en etisk prövning inte relevant. Artiklarna som valdes ut för översikten granskades utifrån etiska aspekter. De två RCT studier som inkluderades i denna kartläggande litteraturöversikt finansierades av företaget Novonordisk som tillverkar GLP-1-analoger. Båda artiklarna redovisade tydligt finansiering och kopplingar till tillverkaren.

Resultat

Litteratursökning i databaserna Embase och Pubmed resulterade i totalt 120 artiklar, varav två dubletter (Figur 1). Titlar och abstrakter granskades och därefter kvarstod nio artiklar baserat på exklusions- och inklusionskriterierna. De här nio artiklarna lästes i sin helhet, vilket visade att två av artiklarna var prekliniska studier. En artikels fokus var huvudsakligen på andra hormoners mekanismer på alkoholsug, medan en annan artikel inte var tillgänglig i fulltext. Sammanfattningsvis inkluderas sex artiklar i denna litteraturöversikt.

Figur 1.



Figur 1. Flödesdiagram av urvalsprocess

Inkluderade studier och deras karaktäristika

Denna litteraturöversikt inkluderar totalt sex studier som undersöker effekten av GLP-1-analoger på alkoholkonsumtion och alkoholrelaterade problem. Studierna representerar en bred variation av studiedesigner och metoder, vilket möjliggör en mångfacetterad analys av GLP-1-analogers potentiella roll i detta sammanhang.

Studiedesigner och metoder:

- Två randomiserade kontrollerade studier (RCT) med dubbelblindad design (3,9).
- Två observationsstudier och retrospektiva (10,11).
- En webbaserad studie som kombinerar kvalitativa och kvantitativa metoder (12).
- En studie baserad på sociala medier och digitala verktyg (13).

Population och urval:

- Totalt omfattar studierna över 100 000 deltagare, där en majoritet analyseras i stora registerbaserade kohortstudier (11) medan de mindre studierna inkluderar mellan 6 och 151 deltagare (10)(13).
- Medianåldern för deltagarna varierar mellan 42 och 57 år, med vissa studier som specifikt fokuserar på patienter med alkoholberoende (14) eller de som genomgår rökavvänjning (9).
- En subgruppsanalys framhäver särskilda grupper som överviktiga individer (BMI > 30) och patienter med tung alkoholkonsumtion (14).
- Alla studierna inkluderade kommer från västerländska samhällen; USA, Danmark och Italien (9–14)

Behandlingsperioder och utvärderingsmetoder:

- Behandlingsperioderna sträcker sig från kortare studier på 1–12 veckor (9) till längre uppföljningar på upp till 26 veckor (14) eller flera år (11).
- Effekter av GLP-1-analoger utvärderades med hjälp av AUDIT-score, självrapporterad alkoholkonsumtion, incidens av alkoholrelaterade händelser samt neurovetenskapliga bildanalyser (fMRI, SPECT).

Författare, år	Syfte	Design	Population	Intervention	Utfallsmått	Resultat
Wium-Andersen, 2022 (11)	Om GLP-1-analog minskar alkoholrelaterade händelser jämfört med DDP4-hämmare	Registerbaserad kohort och självkontrollerad fallserie analys	Ny användare av GLP-1-analog 38544 medianålder 57 år. Ny användare av DDP4 hämmare 49222 medianålder 65år	GLP-1 analoger jämförda DDP4 hämmare Från 365 dagar innan behandling till 4484 dagar efter	Registrerade vårdkontakter för alkoholrelaterade orsaker före behandling med GLP-1-analog och DDP4-hämmare, och efter initiering med behandling danska nationella register baserat på personnummer som följdes över tid	Registerbaserad kohortstudie: = Cox proportional hazard-regressionsmodellen av GLP-1-analoger var kopplad till lägre risk för alkoholrelaterad händelse jämfört med användning av DDP4-hämmare. Både tidsperioden som var närmast påbörjandet (HR 90dagar och efter påbörjande 0,46(95% CI 0,24-0,86), efter ett års uppföljning (HR 365dagar efter påbörjande 0,62 (95% CI 0,45-0,85) Fallserie analys: Alkoholrelaterade händelser var högst under de tre sista månaderna före påbörjad behandling (pretreatment period IR 83,8 (95% CI 79,3-88,2), lägst frekvens tre månader som följde behandling (initial treatment period, IR 46,2 (95% CL 40,6-52,9) per 10 000 person år)
Jesse R. Richards, 2023 (13)	Se om GLP-1-analoger minskar på alkoholkonsumtion	Observationsstudie; Fallserie. Retrospektiv journalgranskning	6 patienter med alkoholberoende medianålder 43,5år Ny användare av GLP-1-analog	GLP-1-analog 1-9 månader	AUDIT score före och efter GLP-1-analog behandling	Medelminskning var 9,5poäng av audit score. P:0,001. Alla 6 patienter hade en signifikant minskning på AUDIT score
Fatima Quddos, 2023 (12)	Utvärdera GLP-1-analogers effekt, baserat på data i sociala medier	Studie 1: Social media analysis. Studie 2: Remote studie (distanstudie)med hjälp av digitala verktyg jämföra GLP-1 analog, placebo	Studie 1: Datainsamling från Sociala medier om GLP-1-analogs påverkan på alkoholkonsumtion Studie 2: 153 deltagare från sociala medieplattformar medianålder 40 år	GLP-1-analog	Studie 1: Kluster analys för att identifiera olika teman relaterade till GLP-1-analog. Word Trees användes för att visualisera diskussioner gällande alkohol. Studie 2: TLFB-instrument; mäta alkoholkonsumtion över tid. Audit före och efter medicinering	Studie 1: Alkoholrelaterade diskussioner fanns spridda över flera kluster, än som ett distinkt tema. GLP-1-analog kan ha en betydande inverkan på alkoholbegär. Studie 2: deltagarna drack mer på helger p <0,001. Deltagare med fetma som tog GLP-1analog rapporterade färre drinkar än placebo, p <0,001

<p>Davide Arillotta, 2024 (14)</p>	<p>Utforska potentiella effekter av GLP-1-analog relaterat till alkohol och andra substansmissbruk</p>	<p>Webbaserade kvalitativa och kvantitativa metoder</p>	<p>Datansamling från Reddit, Youtube, TikTok i 2 faser</p> <p>28 maj 2023,</p> <p>13 juni 2023. Totalt extraherades 5859 trådar och 12136 relaterade kommentarer</p>	<p>GLP-1-analog</p>	<p>Nyckelord och kategorisering</p> <p>Kvalitativ analys med hjälp av AI teknologi</p>	<p>Resultat: användarna visade en allmän optimism kring GLP-1-analogers fördelar för att hantera alkoholrelaterade problem</p>
<p>Leila Probst, 2023 (10)</p>	<p>GLP-1-analog påverkar alkoholkonsumtion hos pat som genomgår rökavvänjning under 12 veckors tid</p>	<p>RTC dubbelblindad studie</p>	<p>151 deltagare medianålder 42 år,</p> <p>75 placebo,</p> <p>76 GLP-1-analog,</p> <p>10 tunga drickare i placeboeffekt, 8 i GLP-1-analoger grupp</p>	<p>GLP-1-analogs</p> <p>under 12 veckor</p>	<p>Baserat på AUDIT score</p>	<p>Genomsnittliga förändringen efter 12 veckor: -1,4 glas (SD 3,7) GLP-1-analog gruppen, -0,1 (SD 6,3) glas i placebogruppen.</p> <p>Subgruppen med väldigt hög alkoholkonsumtion fanns det ingen skillnad mellan placebogruppen och GLP-1-analog gruppen P:0,5</p>
<p>Mette K. Klausen, 2022 (9)</p>	<p>GLP-1-analogs effekt på alkoholkonsumtion</p>	<p>RCT dubbelblindad studie</p>	<p>127 deltagare med AUD.</p> <p>medianålder 52år</p> <p>Placebogrupp: n 65</p> <p>GLP-1-analog grupp: 62.</p> <p>Subgrupp som genomgick fMRI och SPECT före och efter 26 veckors behandling</p>	<p>GLP-1-analog exenatide</p> <p>under 26 veckor</p>	<p>Alkoholberoende, minst 5 dagar med kraftigt drickande, dvs 60g/48g alkohol eller mer per dag (män/kvinnor) under de senaste 30 dagarna inkluderades.</p>	<p>Exenatide (GLP-1-analog) ledde inte till en signifikant minskning av antalet dagar drickande i jämfört med placebo.</p> <p>GLP-1-analoger visade betydligt mindre reaktivitet i hjärnans belöningssystem på alkoholrelaterade stimuli.</p> <p>Vidare analyser framkom det att exenatide signifikant minskade både antal dagar med tungt drickande och totala alkoholintaget hos en undergrupp av överviktiga pat BMI>30</p>

HR: Hazard Ratio, IR: Incident Rate, CL: Confidence Interval, SD; Standard Deviation

Sammanfattning av resultat

Alkoholkonsumtion

I två RCT-studier har resultaten visat att GLP-1-analoger eventuellt kan minska alkoholkonsumtionen, framför allt under de första tre månaderna hos patienter utan alkoholberoende (9,14). I en av dessa RCT-studier, genomförd (9), var medianåldern 42 år och 60,9% av deltagarna var kvinnor. I den andra RCT-studien, genomförd (14) var medianåldern 52 år och 60% av deltagarna var män. I båda dessa studier noterades en minskad alkoholkonsumtion under de första tre månaderna. I ena RCT studien observerades ingen statistiskt signifikant interaktion mellan den initiala alkoholkonsumtionen och behandlingen ($p=0,2$), vilket tyder på att effekten av GLP-1-analogen Dulaglutid på alkoholkonsumtionen vid vecka 12 inte var kopplad till baslinjenivån av alkoholkonsumtion (9).

En kvalitativ studie på sociala medier, genomförd av (13), visade att användare av GLP-1-analoger för viktnedgång rapporterade minskad alkoholkonsumtion och minskat sug. I en observationsstudie rapporterades också en minskad alkoholkonsumtion bland patienter som behandlades med GLP-1-analoger för viktnedgång (10).

I RCT-studien av Klausen et al. (2022)(14) observerades ingen skillnad i alkoholkonsumtion mellan placebogruppen och gruppen som fick Exenatid (GLP-1-analog) efter 26 veckor. Däremot visade resultaten att GLP-1-analoggruppen hade en minskad alkoholkonsumtion efter tre månader, men inte därefter. Sex månader efter avslutad behandling observerades högre AUDIT-poäng i GLP-1-analoggruppen jämfört med innan behandlingen påbörjades (14).

Alkoholrelaterade händelser

I kohortstudien (11) och i självkontrollstudien (13) visades en lägre risk för alkoholrelaterade händelser efter påbörjad behandling med GLP-1-analog. Under de första tre månaderna efter behandlingsstart var minskningen av alkoholkonsumtion som mest markant. I kohort studien genomfördes en statistisk analys med Cox proportional hazard-regression och använde data från danska register för att jämföra användare av GLP-1-analoger och DDP4-hämmare (11). Resultaten visade att användare av GLP-1-analoger hade en signifikant lägre risk för alkoholrelaterade

händelser än de som använde DDP4-hämmare, med en riskkvot (HR) som var 54% lägre inom de första 90 dagarna efter behandlingsstart och 38% lägre efter ett år.

En retrospektiv journalgranskning (10) som jämförde sex patienter med alkoholberoende som behandlades med GLP-1-analoger för viktnedgång visade en kliniskt signifikant minskning av alkoholkonsumtionen, med en genomsnittlig minskning av AUDIT-poängen med 9,5 ($p=0,001$).

Hög BMI och Alkoholberoende

I de två RCT-studierna (9,14) har det visats att patienter med högre BMI (över 30) verkar ha bättre resultat i form av minskad alkoholkonsumtion och sug jämfört med de med lägre BMI (<25). I ena RCT studien observerades en minskning av alkoholkonsumtionen med 23,6 % (95% CI, -44.4 to -2.7, $P = 0,034$) och en minskning av det totala alkoholintaget per 30 dagar med 1,205g (95% CI, -2,206g till -0,204g, $P = 0,026$) jämfört med placebogruppen (9). I båda RCT studierna observerades ingen skillnad i alkoholkonsumtion mellan placebogruppen och GLP-1-analoggruppen hos deltagarna med mycket hög alkoholkonsumtion (9,14).

I journalgranskningen (10) visades också en signifikant minskning av alkoholkonsumtion hos sex patienter med alkoholberoende som behandlades med GLP-1-analoger för viktnedgång, där den genomsnittliga minskningen var 9,5 poäng på AUDIT ($p=0,001$).

I ena kvalitativa studie (13), baserad på data från sociala medier, framkom det att personer som använde GLP-1-analoger för viktnedgång rapporterade minskad alkoholkonsumtion och minskat sug, särskilt under veckorna när viktnedgången var som mest märkbar.

Diskussion

Resultatdiskussion

Sammanfattningsvis tyder de inkluderade studierna på att användningen av GLP-1-analoger leder till en minskning av alkoholkonsumtionen och alkoholsug under de första tre månaderna av behandlingen (9–11,13–14). De två randomiserade kontrollerade studierna (RCT) som inkluderades visade en signifikant minskning i alkoholkonsumtion under denna period (9,14). I en fallserie där 6 personer med alkoholberoende som behandlades med GLP-1-analog ledde det till en markant minskning av alkoholbruk (10). Detta stödjer tanken att GLP-1-analoger kan påverka både viktnedgång och beroendebeteenden, däremot visade en av RCT studierna att det inte fanns någon signifikant skillnad i alkoholkonsumtion mellan behandlingsgruppen och placebogruppen efter 26 veckors behandling (14). Vidare observerades att gruppen som behandlades med GLP-1-analoger hade en högre AUDIT-score vid uppföljning efter sex månader jämfört med före behandlingen (14), vilket kan indikera att effekten av behandlingen avtar med tiden.

Liknande observationer har gjorts i prekliniska studier, där GLP-1-analoger visat sig påverka hjärnans belöningssystem och minska beroendebeteenden i prekliniska modeller (12). I en djurstudie med dulaglutid, en GLP-1-receptoragonist, minskade alkoholkonsumtionen hos både han- och honråttor under aktiv behandling (5). Efter avslutad behandling observerades att hanråttor hade en kvarvarande minskning av alkoholkonsumtion och alkoholpreferens i upp till tre veckor, medan honråttor återgick snabbare till sina tidigare konsumtionsnivåer. Detta tyder på att könsskillnader möjligen kan spela en roll i hur långvariga effekter av GLP-1-analoger är på alkoholkonsumtion. Studien visade även att dulaglutid inte orsakade långsiktiga förändringar i monoaminer och deras metaboliter i hjärnregioner kopplade till belöningssystemet, vilket antyder att effekten snarare är beteendemässig än neurokemisk på långsikt (5). Samtidigt har resultat i en preklinisk studie visat att GLP-1-analoger verkar minska alkoholrelaterade belöningsmekanismer, såsom dopaminfrisättning i hjärnan, vilket bidrar till att minska alkoholsug och konsumtion (15). Vidare forskning behövs för att undersöka om dessa mekanismer är lika effektiva i kliniska sammanhang, särskilt med tanke på att effekten av GLP-1-analoger verkar avta efter de första tre månaderna av behandlingen i klinisk RCT studie (14). I Wium-Anderssen kohort och fallserie studie visade resultat att GLP-1-analog påverkan på minskad

alkoholsug och konsumtion var som mest effektiv de 3 första månaderna men även där verkade GLP-1-analogens effekt avta med tiden (11)

En annan viktig aspekt är att överviktiga individer visade en mer markant minskning i alkoholkonsumtionen jämfört med personer med ett normalt BMI >25 (9). Detta resultat tyder på att behandling med GLP-1-analoger kan troligen vara särskilt användbart för individer med både övervikt och alkoholrelaterade problem. En minskning av alkoholkonsumtionen med 23,6 % och en reduktion i det totala alkoholintaget per månad är ett betydande resultat som tyder på att GLP-1-analoger kan vara ett värdefullt tillskott i behandlingen av alkoholberoende hos denna grupp (9). Detta resultat stöds även en kvalitativ studie där man analyserade sociala medier som visade att GLP-1-analog var särskilt effektiv för att minska alkoholkonsumtion hos individer med fetma, vilket kan ge insikter om behandlingens effekter på ett bredare samhällsligt plan (13). Dessa fynd tyder på att GLP-1-analoger kan vara ett särskilt användbart verktyg för personer som lider av både alkoholbrukssyndrom och övervikt.

Dock är det värt att notera att effekten av GLP-1-analoger tycks plana ut efter de första tre månaderna av behandlingen (14), vilket väcker frågan om denna initiala minskning i alkoholkonsumtion kan vara relaterad till viktnedgång snarare än själva GLP-1-analogerna. Detta är i linje med den prekliniska studien där GLP-1-analog minskade kroppsvikt hos hanrättor, vilket kan ha bidragit till den reducerade alkoholkonsumtionen (5). Framtida forskning bör särskilt undersöka kopplingen mellan viktnedgång, hjärnans belöningssystem och alkoholsug för att bättre förstå de underliggande mekanismerna.

Vidare forskning som undersöker sambandet mellan BMI och alkoholkonsumtion, särskilt i relation till läkemedel som Campral eller Naltrexon, skulle kunna ge ytterligare insikter i mekanismerna bakom detta fenomen. Dessutom kan studier som inkluderar långsiktiga uppföljningar bidra till att klargöra om fortsatt behandling med GLP-1-analoger eller kompletterande strategier behövs för att bibehålla minskad alkoholkonsumtion.

En funktionell magnetresonanstomografi (fMRI), genomförd i en subgrupp av en RCT-studie (14), visade att alkoholkonsumtionen inte skilde sig signifikant mellan behandlings- och placebogrupper. Däremot observerades en avsevärd minskning av aktiviteten i hjärnans belöningssystem hos deltagare som behandlades med GLP-1-analoger. Detta indikerar att GLP-1-analoger kan möjligen påverka de neurobiologiska mekanismerna som ligger bakom alkoholberoende genom att modulera belöningssystemet i hjärnan. Prekliniska studier (t.ex.

djurstudien med dulaglutid) har bekräftat att GLP-1-analoger minskar alkoholkonsumtionen genom att påverka belöningssystemet, även om de långsiktiga mekanismerna ännu inte är helt förstådda. Framtida forskning som undersöker kopplingen mellan kroppsvikt, hjärnaktivitet och belöningssystemet kan bidra till att förklara varför vissa individer svarar bättre på behandling med GLP-1-analoger än andra. Detta kan också bana väg för mer individualiserade behandlingsstrategier vid alkoholberoende. Dessa fynd stödjer teorin att GLP-1-analoger kan ha en dubbelverkande effekt genom både neurobiologiska och metabola mekanismer. Resultaten från en mixed-metod studie stödjer hypotesen att GLP-1 RA kan ha breda tillämpningar bortom deras nuvarande användning vid behandling av diabetes och fetma, och kan påverka både substansberoenden och beteendebberoenden (12). Den betydande minskningen av alkoholkonsumtion som observerades i datasetet i studien stämmer överens med tidigare prekliniska studier som tyder på att GLP-1 RA kan modulera dopamin- och andra signalsystem som är involverade i beroende (5).

Trots de lovande resultaten i sociala medier om minskad alkoholkonsumtion (13,12) finns det begränsningar i data. Eftersom data baseras på sociala medier och kommentarer från användare, är dessa resultat anekdotiska och behöver ytterligare klinisk validering.

En annan viktig aspekt är att överviktiga individer visade en mer markant minskning i alkoholkonsumtionen jämfört med personer med ett normalt BMI >25 (9). Detta resultat tyder på att behandling med GLP-1-analoger kan vara särskilt användbart för individer med både övervikt och alkoholrelaterade problem. En minskning av alkoholkonsumtionen med 23,6 % och en reduktion i det totala alkoholintaget per månad är ett betydande resultat som tyder på att GLP-1-analoger kan vara ett värdefullt tillskott i behandlingen av alkoholberoende hos denna grupp (9). I en systematisk översikt har resultat på den kliniska nivån på människor visat att GLP-1 receptoragonister (som liraglutid) kan minska alkoholkonsumtion, särskilt hos personer med alkoholberoende och övervikt. Det finns dock osäkerheter kring resultaten, och fler kliniska studier behövs för att bättre förstå effekterna av GLP-1R-agonister vid alkoholberoende (5). Detta stämmer väl överens med resultaten i denna översikt, där patienter med högre BMI tycks svara bättre på behandlingen. Detta antyder att en kombination av metabola förändringar och minskat sug kan förklara de positiva resultaten. Samtidigt behöver fler studier göras för att särskilja effekterna av GLP-1-analoger från de effekter som uppstår till följd av viktnedgång.

Dock är det värt att notera att effekten av GLP-1-analoger tycks plana ut efter de första tre månaderna av behandlingen (14), vilket väcker frågan

om denna initiala minskning i alkoholkonsumtion kan vara relaterad till viktnedgång snarare än själva GLP-1-analogerna. Denna fråga är viktig för framtida forskning, särskilt med tanke på att viktnedgång möjligen kan ha en direkt påverkan på alkoholsug och konsumtion. Framtida studier som undersöker sambandet mellan BMI och alkoholkonsumtion, särskilt i relation till läkemedel som Campral eller Naltrexon, skulle kunna ge ytterligare insikter i mekanismerna bakom detta fenomen.

En intressant observation är att vissa studier, särskilt de som involverade individer med hög alkoholkonsumtion, inte visade någon signifikant skillnad mellan GLP-1-analoggruppen och placebogruppen i alkoholkonsumtion (9,14). Detta tyder på att effekten av GLP-1-analoger kan vara beroende av graden av alkoholkonsumtion hos individen, särskilt bland de med alkoholberoende. Det är även av intresse att notera att effekterna av behandlingen verkade avta efter avslutad behandling (14) och efter 12 veckors behandling inte var lika tydliga (14). Det kan vara så att långvarig användning av GLP-1-analoger kräver ytterligare stöd för att bibehålla en minskad alkoholkonsumtion.

Metoddiskussion

En styrka med denna litteraturoversikt är att en mångfald av studietyper har granskats, inklusive RCT, kohortstudier och kvalitativa analyser, vilket ger en bredare och mer nyanserad bild av hur GLP-1-analoger påverkar alkoholkonsumtion. En svaghet i de inkluderade studierna är emellertid begränsad urvalsstorlek och kort uppföljningstid efter avslutad behandling. Självrapporterade data om alkoholkonsumtion kan också vara föremål för bias, vilket kan påverka resultatens tillförlitlighet.

Vidare kan individuella faktorer, såsom genetiska predispositioner och psykosociala omständigheter, ha påverkat resultaten, men dessa beaktades inte alltid tillräckligt i de ingående studierna. En annan potentiell begränsning är att majoriteten av studierna kommer från västerländska samhällen som USA och Danmark, medan forskning från andra geografiska områden, såsom Asien, är begränsad. Detta kan innebära att resultaten inte är fullt generaliserbara till andra populationer.

Exkluderingen av systematiska översikter och prekliniska studier var ett medvetet val för att undvika att inkludera överflödiga och potentiellt lägre kvalitativa källor. Även om prekliniska studier kunde ha gett insikter i de fysiologiska och biologiska mekanismer som påverkar GLP-1-analogernas effekt, bedömdes dessa studier inte vara direkt överförbara till människor. Empiriska studier var en inklusionsskriterie för att få direkta resultat från

interventioner eller observationer av GLP-1-analogers effekt på alkoholkonsumtion och sug. Valet att inkludera empiriska studier var för att det troligen ger mer aktuell information än systematiska översikter, som ofta baseras på äldre data. Då GLP-1-analogers effekt har inom forskningen utvecklats snabbt uteslöts systematiska översikter. Dock ger empiriska studier en mer fragmenterad bild av forskningsområdet, och man kan missa helheten som systematiska översikter kan ge. Systematiska översikter syntetiserar resultaten från många studier och kan ge en bredare och mer balanserad bild av det samlade forskningsläget. Vid val av empiriska studier finns risken att studier med positiva resultat eller särskilda egenskaper väljs, vilket kan påverka de slutgiltiga slutsatserna. Systematiska översikter minimerar denna risk genom att inkludera alla relevanta studier, oavsett resultat. Systematiska översikter tenderar att inkludera ett begränsat antal studier baserat på specifika inklusionskriterier, vilket kan leda till att vissa ämnen eller perspektiv överrepresenteras. Genom att utesluta dem får man en mer direkt bild av de aktuella empiriska studierna och kan undvika att vissa ämnen snedvrider översikten. Genom att utesluta systematiska översikter förlorar man en källa som sammanfattar tillgängliga bevis från ett flertal studier. Detta kan påverka resultatens tillförlitlighet och generaliserbarhet, vilket är en svaghet i denna litteraturöversikt.

Konklusion

Sammanfattningsvis tyder de inkluderade studierna på att GLP-1-analoger kan minska alkoholkonsumtionen under de första månaderna av behandlingen, särskilt hos individer med högre BMI och riskbruk. Effekten verkar vara begränsad efter denna initiala period, och resultaten visar på variationer beroende på individuella faktorer, såsom alkoholkonsumtionens omfattning. Det är dock osäkert om GLP-1-analoger kan upprätthålla långvarig minskning av alkoholkonsumtion, särskilt i grupper med hög alkoholkonsumtion. Fler studier behövs för att klargöra de neurobiologiska mekanismerna bakom effekterna och för att identifiera specifika subgrupper som kan ha störst nytta av behandlingen.

Referenslista

1. Snapshot [Internet]. [citerad 03 oktober 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/andts/andts-anvandning-och-ohalsa/anvandning/alkoholkonsumtion/>
2. 9789240096745-eng.pdf [Internet]. [citerad 03 oktober 2024]. Tillgänglig vid: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/377960/9789240096745-eng.pdf?sequence=1>
3. Klausen MK, Thomsen M, Wortwein G, Fink-Jensen A. The role of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in addictive disorders. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2022 [citerad 21 oktober 2024];179(4):625–41. Tillgänglig vid: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bph.15677>
4. Suchankova P, Yan J, Schwandt ML, Stangl BL, Caparelli EC, Momenan R, m.fl. The glucagon-like peptide-1 receptor as a potential treatment target in alcohol use disorder: evidence from human genetic association studies and a mouse model of alcohol dependence. *Transl Psychiatry* [Internet]. juni 2015 [citerad 30 oktober 2024];5(6):e583–e583. Tillgänglig vid: <https://www.nature.com/articles/tp201568>
5. Vallöf D, Kalafateli AL, Jerlhag E. Long-term treatment with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces ethanol intake in male and female rats. *Transl Psychiatry* [Internet]. 16 juli 2020 [citerad 18 november 2024];10(1):1–12. Tillgänglig vid: <https://www.nature.com/articles/s41398-020-00923-1>
6. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol* [Internet]. 01 februari 2005 [citerad 05 oktober 2024];8(1):19–32. Tillgänglig vid: <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
7. Socialstyrelsen [Internet]. 2023 [citerad 03 oktober 2024]. Till hälso- och sjukvården: Nya gränser för riskbruk av alkohol. Tillgänglig vid: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/levnadsvanor/>
8. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, m.fl. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 02 oktober 2018;169(7):467–73.
9. Probst L, Monnerat S, Vogt DR, Lengsfeld S, Burkard T, Meienberg A, m.fl. Effects of dulaglutide on alcohol consumption during smoking cessation. *JCI Insight*. 22 november 2023;8(22):e170419.

10. Richards JR, Dorand MF, Royal K, Mnajjed L, Paszkowiak M, Simmons WK. Significant Decrease in Alcohol Use Disorder Symptoms Secondary to Semaglutide Therapy for Weight Loss: A Case Series. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 27 november 2023 [citerad 14 oktober 2024];85(1):50515. Tillgänglig vid: <https://www.psychiatrist.com/jcp/decreased-alcohol-use-disorder-symptoms-with-semaglutide-for-weight-loss-a-case-series/>
11. Use of GLP-1 receptor agonists and subsequent risk of alcohol-related events. A nationwide register-based cohort and self-controlled case series study - Wium-Andersen - 2022 - *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* - Wiley Online Library [Internet]. [citerad 14 oktober 2024]. Tillgänglig vid: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcpt.13776>
12. Arillotta D, Floresta G, Duccio Papanti Pelletier G, Guirguis A, Corkery JM, Martinotti G, m.fl. Exploring the Potential Impact of GLP-1 Receptor Agonists on Substance Use, Compulsive Behavior, and Libido: Insights from Social Media Using a Mixed-Methods Approach [Internet]. [citerad 14 oktober 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.mdpi.com/2076-3425/14/6/617>
13. Quddos F, Hubshman Z, Tegge A, Sane D, Marti E, Kablinger AS, m.fl. Semaglutide and Tirzepatide reduce alcohol consumption in individuals with obesity. *Sci Rep* [Internet]. 28 november 2023 [citerad 14 oktober 2024];13(1):20998. Tillgänglig vid: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-48267-2>
14. Klausen MK, Jensen ME, Møller M, Dous NL, Jensen AMØ, Zeeman VA, m.fl. Exenatide once weekly for alcohol use disorder investigated in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *JCI Insight* [Internet]. 10 oktober 2022 [citerad 14 oktober 2024];7(19). Tillgänglig vid: <https://insight.jci.org/articles/view/159863>
15. Vickhy Chuong, Mehdi Farokhnia, Sophia Khom, Claire L Prince, Sophia K Elvig, Roman Vlkolonsky, Renata Cn Marchette, George F Koob, Marisa Roberto, Leandro F Vendruscolo, Lorenzo Leggio. The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide reduces alcohol drinking and modulates central GABA neurotransmission. *JCI Insight*. 2023 Jun 22;8(12):e170671. doi: 10.1172/jci.insight.170671. Tillgänglig vid: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37192005/>