

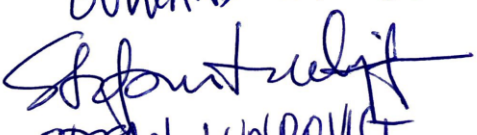
SGLT2-hämmares påverkan på livskvalitén hos patienter med diabetes typ 2

– en scoping review

Författare:

Karin Hultgren, ST-läkare allmänmedicin
Närhälsan Gamlestadsstorgets vårdcentral

Rapport: 280317 FoU i VGR, 2023

GODKÄND 230620

STEFAN LUNDQVIST

SGLT2-hämmares påverkan på livskvalitén hos patienter med diabetes typ 2

– en scoping review

Författare:

Karin Hultgren, ST-läkare allmänmedicin
Närhälsan Gamlestadstorgets vårdcentral

Rapport: 280317 *FoU i VGR*, 2023

Litteraturstudie 2023

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/280317>

Utförd under ST i allmänmedicin, Göteborg/Södra Bohuslän
inom kursen *MF340 Forskningsmetodik för hälso- och sjukvårdsanställda*, 10,5 hp
Kursort: Göteborg

Handledare:

Stefan Lundqvist, Leg fysioterapeut, Med Dr
Centrum för fysisk aktivitet Göteborg, Regionhälsan VGR

Studierektor:

Helen Christensson, Specialist i allmänmedicin

SAMMANFATTNING

Bakgrund

Diabetes typ 2 är en kronisk metabol sjukdom där kroppen utvecklar insulinresistens vilket leder till hyperglykemi. Diabetes typ 2 kan också leda till både mikro- och makrovaskulära komplikationer såsom hjärtsvikt och njursvikt. Riskfaktorer för att utveckla typ 2 diabetes är bland annat ärftlighet, övervikt och levnadsvanor. Det finns flera olika läkemedelsgrupper att använda vid behandling och SGLT2-hämmare har förutom god glykemisk kontroll även ha skyddande effekt på hjärta och njurar och rekommenderas i större utsträckning till patienter med dessa komplikationer.

Det är känt att diabetespatienter har en nedsatt livskvalitet och att den försämrade livskvaliteten är relaterad till diabeteskomplikationer. Det finns idag ingen vedertagen skattningsskala som alltid används vid utvärdering av diabetespatienters livskvalitet utan flera olika skattningsskalor används.

Syfte

Att kartlägga kunskapsläget om SGLT2-hämmares påverkan på livskvaliteten hos patienter med typ 2 diabetes och beskriva vilka skattningsskalor som används.

Metod

Scoping review där sökning i databaserna PubMed och Scopus med söktermerna NIDDM AND SGLT2-inhibitors AND quality of life utfördes. Dubletter sorterades bort och därefter sorterades artiklarna efter inklusions- och exklusionskriterier.

Resultat

Databassökningen resulterade i 301 artiklar där slutligen 10 artiklar inkluderades efter sortering med inklusions och exklusionskriterier. Sex studier visade på signifikant förbättrad livskvalitet vid behandling med SGLT2-hämmare, tre studier visade ingen signifikant påverkan på livskvaliteten. En studie påvisade ingen effekt på generell livskvalitet men signifikant påverkan på viktrelaterad livskvalitet. Fyra av studierna som påvisade en förbättrad livskvalitet vid användning av SGLT2-hämmare påvisade en korrelation mellan viktnedgång och förbättrad livskvalitet. Sju olika skattningsskalor användes för att utvärdera livskvaliteten i de olika studierna.

Konklusion

Behandling med SGLT2-hämmare för patienter med diabetes typ 2 ger inte någon negativ påverkan på livskvaliteten. Snarare verkar SGLT2-hämmare ha en positiv påverkan på livskvaliteten, möjligtvis relaterad till den viktnedgång som är kopplat till behandling med SGLT2-hämmare. Det finns dock ingen specifik skattningsskala som alltid används vid utvärdering av livskvaliteten. Det behövs vidare forskning för att kunna generalisera resultaten kring SGLT2-hämmare

påverkan på livskvalitén samt forskning kring vilken skattningsskala som är mest lämplig att användas.

Nyckelord

SGLT2-hämmare, Diabetes Mellitus typ 2 och livskvalitet (quality of life).

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

BAKGRUND	1
Diabetes typ 2	1
Behandling av Diabetes typ 2	1
Livskvalitet	3
SYFTE	3
FRÅGESTÄLLNINGAR	4
METOD	4
Studiedesign	4
Urval	4
Databassökning och urvalsprocess	5
Etik i inkluderade studier	5
RESULTAT	7
Sökresultat	7
Studiedesign	8
Studiepopulation	9
Intervention	14
Utfall	14
KONKLUSION	19
REFERENSLISTA	19

BAKGRUND

Diabetes typ 2

Diabetes typ 2 är en kronisk metabol sjukdom där kroppen på grund av betacellsdysfunktion utvecklar en insulinresistens vilket leder till hyperglykemi, vilket innebär förhöjd mängd glukos i blodet (1). Det finns flera kända riskfaktorer för att utveckla typ 2 diabetes såsom övervikt, rökning, alkohol, fysisk inaktivitet och ärftlighet (2). Sjukdomen är vanligare bland vuxna men nu för tiden finns även fall där yngre individer drabbas (1). Hyperglykemi och diabetes kan leda till både makrovaskulära komplikationer (exempelvis hjärtinfarkt, stroke och perifer kärlsjukdom) och mikrovaskulära komplikationer (nefropati, retinopati och neuropati) samt ökad risk för cancer i bland annat lever och njurar (2).

Diabetes typ 2 är en global sjukdom och 2017 var cirka 6,3% (6059 per 100 000 invånare) av jordens befolkning drabbade. Det året kunde över en miljon dödsfall relateras till diabetes vilket gjorde det till den nionde vanligaste dödsfallsorsaken. Diabetesprevalensen förväntas öka till 7079 per 100 000 år 2030 (3).

Behandling av Diabetes typ 2

Det amerikanska diabetessällskapet (ADA) och dess europeiska motsvarighet (EASD) har poängterat att det primära syftet med att behandla diabetes typ 2 är att förebygga kardiovaskulära komplikationer samt att förbättra eller i alla fall bibehålla livskvalitén hos dessa patienter (4).

En viktig del när det kommer till behandling av typ 2 diabetes är livsstilsförändringar, såsom viktnedgång, ökad fysisk aktivitet, hälsosamma kostvanor och rökstopp. När det inte räcker med livsstilsförändringar så sätts läkemedel in (4). Vid läkemedelsbehandling mot diabetes finns en risk för att utlösa hypoglykemi, för låg glukoshalt i blodet, vilket är en svår läkemedelsbiverkan som kan leda till döden. Tillståndet är vanligare ju längre patienten haft sjukdomen och ju äldre patienten är. Vissa diabetismediciner har en större risk att utlösa hypoglykemi än andra (5).

Metformin är generellt förstahandsrekommendationen för läkemedelsbehandling vid diabetes typ 2. Om patienter ej lyckas nå optimal blodsockerkontroll med endast Metformin rekommenderas tillägg av ett andralinjens preparat (4). Det finns flera olika läkemedelsgrupper inom andralinjens behandlingsregim och det kan vara svårt för behandlande läkare att välja lämplig läkemedelsgrupp (4).

Sedan lång tid tillbaka så har läkemedelsgrupper inom andralinjens behandlingsregim såsom Sulfonureid (SU) och Insulin använts (4) där SU frisätter mer insulin från bukspottskörteln. Liksom insulin är SU relativt billigt men båda preparaten ger dock en ökad risk för hypoglykemi (6).

De senaste 10 - 15 åren har det kommit flera nya diabetesläkemedelsgrupper; till dessa räknas Dipeptidyl peptidas-4 (DPP4) -hämmare, Glukagonlik peptid 1 (GLP1) -analoger och Natriumglukosamtransportör 2 (SGLT2) -hämmare (6). DPP4-hämmare hämmar enzymet DPP4 som bryter ner det kroppsegna hormonet GLP1, som hjälper till att sänka glukosnivån i blodet. GLP1 är lågt hos diabetespatienter (7). GLP1-analoger efterliknar det kroppsegna GLP1 hormonet (8). SGLT2-hämmare sänker blodsockernivån genom att inhibera återupptaget av glukos i njurens proximala tubuli, vilket resulterar i att ökad mängd glukos filtreras ut via urinen (9). Ingen av DPP4-hämmare, GLP1-analoger eller SGLT2-hämmare orsakar hypoglykemi (5). Både GLP1-analoger och SGLT2-hämmare har också en viktreducerande effekt där viktneidgången är större för GLP1-analoger (6). Dock har man sett en liten ökad risk för genitala infektioner samt diabetes ketoacidosis hos patienter som står på SGLT2-hämmare (10, 11).

De nya läkemedelsgrupperna är dyrare än exempelvis Metformin, SU och Insulin (6, 12). Dock har studier senaste åren visat att GLP1-analoger och SGLT2-hämmare har skyddande effekt på andra organ. GLP1-analoger har visat sig ha skyddande effekt mot ischemiska händelser och SGLT2-hämmare har hjärtsviktskyddande och njurskyddande effekter (13). Studier har även indikerat att SGLT2-hämmare är ett mer kostnadseffektivt behandlingsalternativ än andra andralinjens behandlingsalternativ vid dålig glykemisk kontroll (14). Detta gör SGLT2-hämmare till ett bra behandlingsval för diabetespatienter med hjärt/kärl- eller njursjukdomar (15).

Livskvalitet

Det finns tydlig evidens för att patienter med typ 2 diabetes har en lägre livskvalitet (både fysisk och mental) jämfört med friska individer och diabeteskomplikationer samt dålig glykemisk kontroll är de viktigaste faktorerna för negativ påverkan på livskvaliteten för dessa patienter (16). Val av behandling och patienternas motivation och följsamhet till behandlingen är också faktorer som påverkar livskvaliteten hos diabetespatienter (17). Skattning av livskvalitet bör användas vid utvärdering av behandlingsalternativ då studier har visat att psykosociala faktorer, som mäts i skattning av livskvalitet, är en lika viktig faktor för att förutse sjukhusinläggningar och mortalitet som exempelvis långtidssocker (16).

Skattningsskalor

Det finns ingen specifikt vedertagen skattningsskala som används för att utvärdera måendet och livskvaliteten hos patienter med diabetes typ 2, utan flera olika varianter av skattningsskalor används. Det finns generiska livskvalitetskalor som kan användas för alla sjukdomar, det finns olika diabetsspecifika livskvalitetskalor samt så finns det skalor som fokuserar på den psykologiska livskvaliteten (18).

I nya behandlingsrekommendationer (4), där SGLT2-hämmare har fått en viktigare roll för behandling vid diabetes typ 2 i kombination med njursvikt och hjärtsvikt, så framgår det ej tydligt hur denna läkemedelsgrupp påverkar livskvaliteten hos patienter med diabetes typ 2. Det finns därför ett behov av att kartlägga kunskapsläget kring hur SGLT2-hämmare påverkar livskvaliteten hos patienter med diabetes typ 2 och med vilka skattningsskalor som livskvaliteten utvärderas.

SYFTE

Syftet med denna scoping review är att kartlägga kunskapsläget om SGLT2-hämmares påverkan på livskvalitet hos patienter med diabetes typ 2 och beskriva vilka skattningsskalor som används.

FRÅGESTÄLLNINGAR

- Hur påverkar behandling med SGLT2-hämmare livskvaliteten hos patienter med typ 2 diabetes?
- Vilka skattningsskalor används för att utvärdera livskvalitén hos patienter med typ 2 diabetes?

METOD

Studiedesign

För att studera ämnet gjordes en scoping review, vilket är en form av kartläggande litteraturöversikt som hjälper till att svara på bredare typer av forskningsfrågor där alla olika typer av studiedesign kan ingå (19). En scoping review kan användas för att utforska och kartlägga kunskapsläget inom ett forskningsområde, utvärdera om det finns behov av en systematisk review, sammanfatta och kartlägga den litteratur som finns för att sprida till olika verksamheter samt identifiera kunskapsluckor inom forskning (19). Om man i stället vill utvärdera en smalare mer specifik frågeställning och kvalitetsgranska evidensen så är det en systematisk review som skall användas (20).

Urval

Söktermer

För att kunna göra en relevant litteratursökning i olika databaser användes svenska MESH via Karolinska institutionens hemsida för att få fram adekvata söktermer på engelska. *Diabetes mellitus typ 2*, *Livskvalitet och Natriumglukosamtransportör 2-hämmare (SGLT2)* var de nyckelord som användes för att få fram de engelska MESH-termerna *Non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM)*, *Quality of life* och *SGLT2-inhibitors*.

Inklusionskriterier och exklusionskriterier

I studien användes följande inklusionskriterier; Vuxna patienter med diabetes typ2, behandling med SGLT2-hämmare och studier som utvärderat livskvalitet med någon form av skattningsskala.

De exklusionskriterier som användes var; Patienter utan diabetes eller annan typ av diabetes än diabetes typ 2, studier där SGLT-2 hämmare använts för annat syfte än att påverka glukosvärden samt studier där man ej utvärderat livskvalitet.

Databassökning och urvalsprocess

Litteratursökningen utfördes i databaserna PubMed och Scopus den 21 februari 2023. För sökning i PubMed användes söksträngen *SGLT2-inhibitors AND NIDDM AND Quality of life*, med filter för endast engelska artiklar. Vid sökning i Scopus användes först samma söksträng men då detta inte resulterade i några träffar lades ordet *Diabetes* till som ytterligare sökord för diabetes typ 2. Detta resulterade i söksträngen *SGLT2-inhibitors AND (NIDDM OR diabetes) AND Quality of life* där det filtrerades för endast engelska artiklar.

De artiklar som erhöles vid databassökningen överfördes till referenshanteringsprogrammet Endnote, där dubletter sorterades bort. Därefter granskades artiklarna enligt inklusions- och exklusionskriterier enligt ovan; i första steget titelgranskades artiklarna, i andra steget granskades relevanta artiklar enligt abstract och slutligen så lästes relevanta artiklar i fulltext. Kvarvarande artiklar efter denna genomgång inkluderades i studien då ansågs uppfylla inklusions- och exklusionskriterier.

Etik i inkluderade studier

Då detta var en litteraturstudie har ingen etikansökan gjorts. Dock har alla inkluderade studier granskats huruvida de har haft etiska tillstånd eller ej. Alla inkluderade studier har angivit att de haft godkända etiska tillstånd.

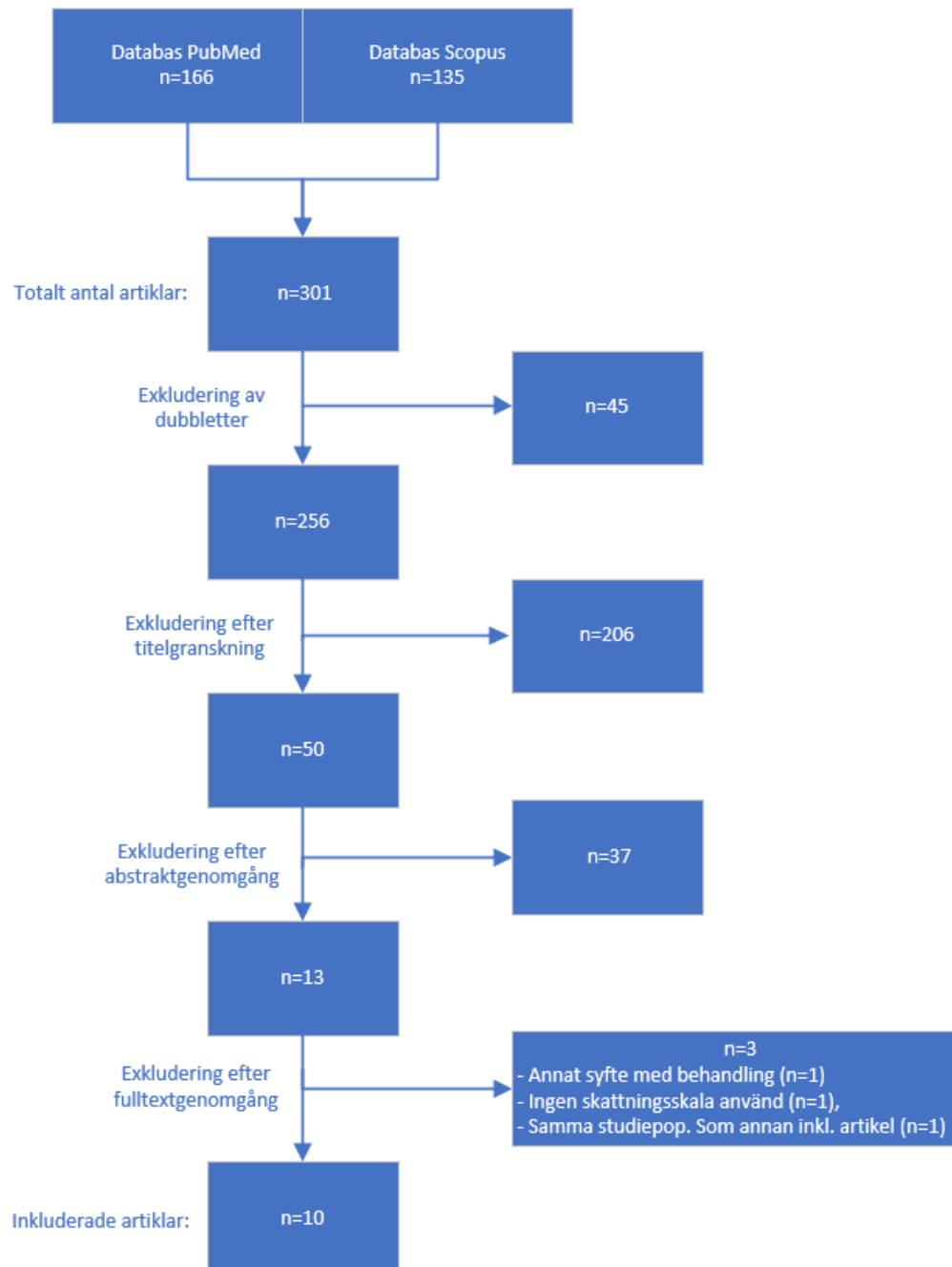
I denna studie så ligger fokus på hur patienters livskvalité påverkas av farmakologisk behandling, vilket är en viktig etisk aspekt vid framställande av

läkemedelsbehandlingar och bedömning av detta borde ingå vid alla farmakologiska studier.

RESULTAT

Sökresultat

Databassökning i PubMed och Scopus resulterade i totalt 301 artiklar, 45 artiklar sorterades bort som dubletter. Efter sortering enligt inklusions- och exklusionskriterier via titelgranskning, abstrakt- respektive fulltextläsning så inkluderades slutligen tio artiklar i denna scoping review (21-30). Tre artiklar sorterades bort efter att de hade lästs i fulltext, en artikel exkluderades på grund av att syftet med behandling med SGLT2-hämmare ej var att förbättra patienters diabetes, en artikel exkluderades då den ej hade en strukturerad skattningsskala för utvärdering av livskvalitet samt en artikel exkluderades då den utvärderade samma studiepopulation som en tidigare inkluderad artikel. (Figur 1)



Figur 1: Flödesschema för urvalsprocessen

Studiedesign

Av de tio artiklar som inkluderades i studien kom tre artiklar från Europa (21, 27, 29), tre från Asien (22, 26, 28) samt fyra från Nord Amerika (23-25, 30). Alla artiklar publicerades mellan 2014 och 2021. Av de tio artiklarna var sex RCT-studier (22, 24-26, 28, 30), tre var observationsstudier (21, 27, 29) (var av en

tvärsnittsobservationsstudie (21) och två prospektiva observationsstudier(27, 29)) och en artikel var en jämförande studie (23). Se tabell 1.

Studiepopulation

Alla studier gjordes på vuxna patienter med diabetes typ 2 där både män och kvinnor var inkluderade förutom en studie som endast inkluderade kvinnor som varit i klimakteriet i minst fem år (24). Den största studien inkluderade 7613 patienter (27) och den minsta studien inkluderade 40 patienter (22).

Tabell 1: Översikt av inkluderade artiklar i studien

Översikt av inkluderade artiklar (1/4)							
Titel, författare, år, land	Syfte	Population	Design	Intervention	Utfallsmått	Viktiga resultat: Livskvalitet	
<i>Assessing the health-related quality of life in type 2 diabetes patients treated with insulin and oral antidiabetic agents.</i> Al-Taie et al., 2021, Österrike (21).	Utvärdera livskvaliteten hos typ 2 diabetiker med olika läkemedelsbeh.	170 pat. 59 % män. Medelålder 57 år.	Tvårtsnitts observationsstudie	Pat. Intervjuades vid 1 tillfälle mellan 2017–2018. Delades därefter in i grupp efter beh. typ: - insulin vs perorala diabetesläkemedel. -SGLT2-hämmare vs behandling utan SGLT2-hämmare.	Kliniska karaktäristiska, HbA1c. Livskvalitet: WHOQOL-BREF,skattning total livskvalitet respektive generell hälsa.	Ingen signifikant skillnad i skattad livskvalitet mellan beh. grupperna.	
<i>Simplification of complex insulin regimens using canagliflozin or liraglutide in patients with well-controlled type 2 diabetes: A 24-week randomized controlled trial.</i> Ando et al., 2021, Japan (22).	Utvärdera beh. med Canagliflozin (SGLT2-hämmare) eller Liraglutide (GLP1-analog) istället för kortverkande insulin.	40 pat, välinställd daglig multipel insulinbeh. 76 % män. Medelålder 57 år.	Randomiserad kontrollstudie (RCT)	Korttidsverkande insulin byttes ut mot antingen Canagliflozin eller Liraglutide under 24 veckor.	HbA1c, glukosnivå, vikt, BMI, mängd basalinulin samt farmakologisk säkerhet. Livskvalitet: DTR-QOL.	Signifikant ökad livskvalitet i båda beh. grupper, men ingen skillnad mellan grupperna. Förändring i livskvalitet var signifikant relaterad till injektionsfrekvens.	
<i>Impact of Canagliflozin Treatment on Health-Related Quality of Life among People with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis of Patient-Reported Outcomes from Randomized Controlled Trials.</i> Cai et al., 2018, USA (23)	Utvärdera Canagliflozins påverkan på livskvaliteten jämfört med placebo eller Sitagliptin (DPP4-hämmare).	2536 pat, som deltagit i tidigare Canagliflozin studier. 49 % män. Medelålder: 56 år.	Jämförandestudie	4 RCT-studier som utvärderade effekten av Canagliflozin som tillägg till annan diabetesbeh. jämfört med placebo/Sitagliptin under 26 - 52 veckor.	Intrösse av att fortsätta med Canagliflozin. Livskvalitet: CHES-Q i 4 studier, SF-36 i 3 studier. Viktrelaterad livskvalitet: IWQoL-i 3 studier.	Canagliflozin-gruppen: - Signifikant mer nöjda med sin vikt, ej kliniskt signifikant. - Statistiskt och kliniskt signifikant förbättrad fysisk hälsa. - Signifikant förbättrad psykisk hälsa, ej kliniskt signifikant.	

Översikt av inkluderade artiklar (2/4)							
Titel, författare, år, land	Syfte	Population	Design	Intervention	Utfallsmått	Viktiga resultat: Livskvalitet	
<i>Health-related quality of life (EQ-5D) among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin over 2 years.</i> Grandy et al., 2014, USA (24).	Utvärdera hälsostatus och livskvalitet hos typ 2 diabetiker beh. med Dapagliflozin.	180 pat. 56% män. Medelålder: 61 år.	RCT	Pat. delades in i två beh. grupper: - Dapagliflozin + Metformin - Placebo + Metformin. Utvärdering efter 24, 50 och 102 veckor.	Hälsostatus. Livskvalitet: EQ-5D.	Inga signifikanta skillnader i skattad livskvalitet mellan grupperna.	
<i>Patient-reported outcomes among patients with type 2 diabetes mellitus treated with dapagliflozin in a triple-therapy regimen for 52 weeks.</i> Grandy et al., 2016, USA (25).	Utvärdera livskvalité, viktrelaterad livskvalitet, behandlingsnöjdhet hos diabetespat. med dapagliflozin i trippelbeh.	216 pat. 49% män. Medelålder: 61 år.	RCT	Pat. delades in i två behandlingsgr: - Dapagliflozin + Metformin + SU - Placebo + Metformin + SU. Utvärdering efter 52v.	Kliniska karaktéristiska. Livskvalitet: EQ-5D Viktrelaterad livskvalitet: SHIELD-WQ-9, IWQoL-Lite. Behandlingsnöjdhet	Förbättringar i livskvalitet, viktrelaterad livskvalitet och beh. nöjdhet i båda grupper men ingen signifikant skillnad mellan grupperna med EQ-5D och IWQoL-Lite. Signifikant skillnad i fysisk hälsa efter viktnegång utvärderat med SHIELD-WQ-9.	
<i>The Influence of Tofogliflozin on Treatment-Related Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.</i> Katakami et al., 2021, Japan (26).	Utvärdera hur Tofogliflozin påverkar livskvalitén hos pat. med typ 2 diabetes.	252 pat. som tidigare medverkat i UTOPIA studien. 60% män. Medelålder: 62år.	RCT	Pat. delades in i två behandlingsgr: - Tofogliflozin - Annan (icke-SGLT2-hämmare) behandling Utvärdering efter, 26, 52 och 104veckor.	Kliniska karaktéristiska. Livskvalitet: DTR-QOL.	Tofogliflozin-gruppen ökade sin skattade livskvalitet - signifikant skillnad mellan grupperna. Korrelation förelåg mellan skattad livskvalitet och förändringar i HbA1c, f-glukosvärde, BMI och midjemått.	

Översikt av inkluderade artiklar (3/4)							
Titel, författare, år, land	Syfte	Population	Design	Intervention	Utfallsmått	Viktiga resultat: Livskvalitet	
<i>Associations between second-line glucose-lowering combination therapies with metformin and HbA1c, body weight, quality of life, hypoglycaemic events and glucose-lowering treatment intensification: The DISCOVER study.</i> Khunti et al., 2021, Storbritannien (27).	Utforska andralinjens läkemedel effekt på vikt, HbA1c, livskvalitet, rhyppoglykemi och behandlingsnöjdhet.	7613 pat. 53% män. Medelålder: 56år.	Prospektiv observationsstudie	Pat. delades in i 4 grupper: - SGLT2-hämmare - GLP1-analog - DPP4-hämmare - SU-preparat + Metformin i alla grupper. Utvärdering vid 6, 12, 24 och 36 månader.	HbA1c, vikt, risk för hypoglykemi Livskvalitet: SF-36.	SGLT2-hämmare var associerat med signifikant ökning i skattad livskvalitet jämfört med SU vid alla utvärderingstillfällen. Ingen signifikant skillnad i livskvalitet mellan SGLT2-hämmare, GLP1-analog eller DPP4-hämmare.	
<i>Does treatment with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors have an effect on sleep quality, quality of life, and anxiety levels in people with type 2 diabetes mellitus?</i> Şahin et al., 2021, Turkiet (28).	Utvärdera SGLT2-hämmares effekt på livskvalitet, sömnkvalitet och ångest hos typ 2 diabetiker.	97 diabetespat. + 30 friska kontroller. 43% män. Medelålder 53år.	RCT	Pat. delades in i 3 gr: 1. Empagliflozin/dapagliflozin 2. Annan icke SGLT2-hämmarbehandling. 3. 30 friska kontroller, matchade efter kön och ålder. Utvärdering efter 3 månader.	Kliniska karaktéristika. Livskvalitet: SF-36. Sömn: PSQ. Ångest: BAI.	Grupp 1 visade signifikant bättre fysiskt och mentalt skattad livskvalitet med korrelation mellan viktneidgång och förbättring av livskvalitet.	
<i>Health-related quality of life in adults with type 2 diabetes mellitus starting with new glucose lowering drugs: An inception cohort study.</i> Torre et al., 2019, Portugal (29).	Utvärdera livskvaliteten hos pat. som påbörjat beh. med de nya diabetesläkemedlen; SGLT2-hämmare, GLP1-analog eller DPP4-hämmare.	1303 pat. 51% män. Medelålder: 64år.	Prospektiv observationsstudie	Efter inklusion via apotek, indelning i grupper: -SGLT2-hämmare - GLP1-analog - DPP4-hämmare. samt subgrupperades efter om pat. använde en av medicinerna för första gången (INU) eller hade provat en annan av medicinerna tidigare (PNU). Umföljning: 26v	Kliniska karaktéristika. Livskvalitet: EQ-5D.	Ingen signifikant skillnad i livskvalitet i någon av läkemedelsgrupperna, mellan läkemedelsgrupperna eller INU och PNU subgrupperna. Dock trend mot ökade livskvalitetspoäng vid uppföljning där ökning var störst för SGLT2-hämmare.	

Översikt av inkluderade artiklar (4/4)							
Titel, författare, år, land	Syfte	Population	Design	Intervention	Utfallsmått	Viktiga resultat: Livskvalitet	
<i>The impact of weight loss on weight-related quality of life and health satisfaction: results from a trial comparing canagliflozin with sitagliptin in triple therapy among people with type 2 diabetes.</i> Traima et al., 2014, USA (30).	Urforska Canagliflozins viktne­d­gång­seffekt kopplad till viktrelaterad livskvalitet och generell livskvalitet hos typ 2 diabetiker.	755 pat. 50% män. Medelålder: 56år.	RCT	Pat. delades in i 2 grupper: - Canagliflozin + Metformin + SU. - Sitagliptin + Metformin + SU. Uppföljning efter 26 och 52veckor.	Kliniska karakteristiska. Viktrelaterad livskvalitet: IWQoL-Lite. Generell livskvalitet: CHES-Q.	Viktne­d­gång i Canagliflozin gruppen förenat med en ökad viktrelaterad livskvalitet samt ökad generell livskvalitet.	

Intervention

Åtta studier utvärderade livskvalitén när SGLT2-hämmare lades till som behandling till annan diabetesbehandling som patienten redan medicinerade med (23-30). En studie bytte korttidsverkande insulin mot SGLT2-hämmare eller GLP1-analog (22) och en studie gjorde inget tillägg av behandling utan utvärderade olika typer av diabetisläkemedelsbehandlingar (inklusive SGLT2-hämmare) och jämförde livskvalitén hos patienterna (21).

I studierna använde man sig av olika varianter av SGLT2-hämmare. Tre studier använde sig av Dapagliflozin (24, 25, 29) respektive Canagliflozin (22, 23, 30). En studie använde sig av Tofogliflozin (26), en studie använde sig av både Empagliflozin och Dapagliflozin (28) och två studier preciserade inte vilken SGLT2-hämmare de använt (21, 27).

Utfall

Livskvalitet var ett utfallsmått i alla inkluderade studier. I sex studier fann man en signifikant förbättring av livskvalitén vid behandling med SGLT2-hämmare (22, 23, 26-28, 30). I studien av Ando et al. (22) såg man en förbättring av livskvalitén vid byte från korttidsverkande insulin till antingen SGLT2-hämmare eller GLP1-analog. Men det var ingen skillnad i livskvalitet mellan SGLT2-hämmare och GLP1-analoger, dock fanns det en trend mot signifikans för SGLT2-hämmare då den totala livskvalitetspoängen var högre för SGLT2-hämmare samt en signifikant ökning i alla fyra domäner i skattningsskalan medan det för GLP1-analoger endast var en signifikant ökning i en domän. Även i studien av Khunti et al. (27) där man såg förbättrad livskvalitet för de som erhöll SGLT2-hämmare jämfört med SU, så såg man ingen skillnad mellan de som erhöll SGLT2-hämmare eller GLP1-analog, det var inte heller någon skillnad för DPP4-hämmare.

I fyra av de studier som visade på förbättrad livskvalitet vid användning av SGLT2-hämmare så var förbättring i livskvalitet relaterat till viktförändring (23, 26, 28, 30). I studien av Cai et al. (23) såg man att patienter som använde SGLT2-hämmare var signifikant mer nöjda med sin vikt samt hade förbättrad livskvalitet. Studien av Katakami et al (26) visade på en korrelation mellan förbättrad livskvalitet för SGLT2-hämmare och förändring i HbA1c, fasteglukos, BMI och

midjemått. Även studierna av Sahin et al. (28) och Traina et al. (30) visade på en korrelation mellan viktnedgång och förbättrad livskvalitet för patienter med SGLT2-hämmare.

I tre artiklar fann man ingen statistisk signifikant förändring i livskvalitet vid behandling med SGLT2-hämmare (21, 24, 29). Dock uppvisade två av dessa studier trender åt förbättrad livskvalitet till fördel för SGLT2-hämmare (21, 29). I studien av Al-Taie et al. (21) såg man bättre resultat i den fysiska domänen av WHOQOL-BREF för SGLT2-hämmare men ej statistiskt signifikant. I studien av Torre et al. (29) visade behandling med SGLT2-hämmare, GLP1-analog eller DPP4-hämmare trend mot ökad livskvalitet där ökning var störst för SGLT2-hämmare.

I artikeln av Grandy et al. (25) såg man ingen skillnad i generell livskvalitet för de som fick SGLT2-hämmare. Dock uppgav endast 10% i placebogrupperna viktnedgång jämfört med 33% av de som fick SGLT2-hämmare och med vikorelaterade livskvalitetskalan SHIELD-WQ9 såg man en signifikant förbättring av livskvaliteten för SGLT2-hämmare i domänen fysisk hälsa.

I studien av Sahin et al. (28) såg man en signifikant ökad mängd genitalla infektioner hos patienter som behandlades med SGLT2-hämmare men i denna patientgruppskattades inte någon signifikant minskning i livskvalitet jämfört med kontrollgrupp.

I fyra av denna scoping reviews totalt sex RCT-studier såg man en signifikant förbättrad livskvalitet vid behandling med SGLT2-hämmare jämfört med kontrollgrupper (22, 26, 28, 30). Studien av Grandy et al. visade som tidigare nämnt ingen skillnad i generell livskvalitet men en förbättrad vikorelaterad livskvalitet(25). Två av fyra icke randomiserade studier (observationsstudier och jämförande studie) visade på signifikant förbättrad livskvalitet vid behandling med SGLT2-hämmare jämfört med kontrollgruppen (23, 27).

Totalt användes sju olika skattningsskalor i studierna för att studera livskvalitet, se tabell 2. Även skattningsskalor för att utvärdera sömn och ångest (28) och behandlingsnöjdhet användes (25). Tre studier använde sig av flera skattningsskalor för att utvärdera livskvalitet (23, 25, 30). De skattningsskalor som användes i flest studier (tre vardera) var SF-36 (23, 27, 28) och EQ-5D (24,

25, 29) medan skattningsskalorna DTR-QOL samt CHES-Q användes i två studier vardera (22, 23, 26, 30). WHOQOL-BREF användes endast av en studie (21). Tre studier valde att titta både på generell livskvalitet samt viktrelaterad livskvalitet och vid bedömning av viktrelaterad livskvalitet så användes skattningsskalorna SHIELD-WQ-9 och IWQOL-Lite (23, 25, 30). En studie kompletterade också skattningsskala för livskvalitet med egenformulerad fråga om total livskvalitet och generell hälsa (21).

Tabell 2: Beskrivning av skattningsskalor för livskvalitet

Skattningsskala (Livskvalitet):	Beskrivning:
CHES-Q (Current Health Satisfaction Questionnaire)	Två olika domäner där en fokuserar på fysisk livskvalitet och den andra på känslomässig livskvalitet. Varje fråga besvaras från 1 - 7, där 1= håller inte alls med 7=håller helt med (23, 30).
DTR-QOL (Diabetes therapy-related Quality of life)	Fyra olika domäner (påverkan på sociala och dagliga aktiviteter, ångest och missnöjdhet med behandlingen, hypoglykemi samt behandlingsnöjdhet. Totalpoängen omvandlas till en skala från 0 - 100, högre poäng indikerar bättre livskvalitet (22, 26).
EQ-5D (Euro Quality of Life- 5 dimensions)	En deskriptiv del bestående av 5 domäner (rörlighet, egenvård, aktivitet, smärta/obehag och ångest) samt en visuell analog skala från 0 - 100 poäng där 0 = värsta tänkbara hälsa och 100 = bästa tänkbara hälsa (24, 25, 29).
IWQOL-Lite (The Impact of Weight on Quality of Life-Lite)	Fem domäner (fysisk funktion, självkänsla, sexliv, allmän ångest och arbete). Totalpoäng från 0 - 100. Högre poäng indikerar bättre livskvalitet (23, 25).
SF-36 (The Short Form Health Survey -36)	Två domäner (fysisk hälsa och känslomässig/mental hälsa). Poäng från 0 - 100 i varje domän. Högre poäng indikerar bättre livskvalitet (23, 27, 28).
SHIELD-WQ-9 (Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes Weight Questionnaire -9)	Nio domäner (fysisk hälsa, familjeinteraktion, arbetsprestation, interaktion med vänner och kollegor, sociala aktiviteter, dagligaktivitet, självkänsla, känslomässig hälsa och generell livskvalitet) med 3 svarsalternativ; förbättrad, försämrad eller oförändrad (25).
WHOQOL-BREF (World Health Organization Quality of Life-BREF)	Fyra olika domäner avseende livskvalitet (fysisk, psykologisk, sociala relationer och miljö). Totalpoängen omvandlas till en skala från 0 - 100, högre poäng indikerar bättre livskvalitet(21).

DISKUSSION

I denna scoping review inkluderades tio artiklar, varav sex RCT-studier, avseende SGLT2-hämmares påverkan på livskvalitet hos patienter med typ 2 diabetes. I sex studier sågs en förbättring av livskvaliteten vid behandling med SGLT2-hämmare (22, 23, 26-28, 30) och i fyra av de studierna så var förbättring i livskvalitet relaterat till viktförändring (23, 26, 28, 30). I tre artiklar fann man ingen förändring av livskvalitet vid behandling med SGLT2-hämmare (21, 24, 29) och i en studie såg man ingen skillnad i generell livskvalitet för de som fick SGLT2-hämmare men man såg en förbättring av fysisk hälsa när man tittade på viktrelaterad livskvalitet (25).

Ingen av de tio studierna påvisade någon negativ effekt på livskvaliteten vid användning av SGLT2-hämmare. Tre studier lyckades inte påvisa någon signifikant förbättring av livskvaliteten men i alla de tre studierna så fanns det ändå en tendens till positiva effekter för SGLT-2 hämmare jämfört med den behandling som de jämfördes mot (21, 24, 29). I de fall där man såg en signifikant skillnad i livskvalitet vid användning av SGLT2 hämmare så påvisade flera av studierna att det fanns en korrelation mellan viktförändring och påverkan på livskvaliteten (23, 26, 28, 30). Det är tidigare känt att en effekt av behandling med SGLT2-hämmare, förutom förbättrade glukosvärden, är viktnedgång (31). Man kan fundera kring om det endast är viktnedgången i sig som är den bidragande orsaken till förbättrad livskvalitet eller om det finns andra effekter av SGLT2-hämmare som också kan förbättra livskvaliteten. Detta då tre av de inkluderade studierna jämförde SGLT2-hämmare med GLP1-analoger (22, 27, 29) och ingen av studierna fann någon signifikant skillnad mellan de behandlingsalternativen, förutom en positiv tendens till ökad livskvalitet hos patientgruppen med SGLT2-hämmare (29). Både SGLT2-hämmare och GLP1-analoger har viktnedgång som känd effekt men det är visat att GLP1-analoger ger en ännu större viktnedgång (32). Om det bara är viktnedgång som ger den förbättrade livskvaliteten så borde det finnas en skillnad mellan behandlingsgrupperna där GLP1-analoger borde ha en större effekt på livskvaliteten, något som inte visades i dessa studier.

Det är känt att genitala infektioner är en av biverkningarna vid behandling med SGLT2-hämmare (11). Dock visade studien av Sahin et al. (28) att patienter som

fick denna typ av biverkan inte skattade en sämre livskvalitet, vilket är intressant då kliniska erfarenheter visar att genitala infektioner ibland kan vara en orsak till att patienter väljer att avbryta behandling med SGLT2-hämmare. Om biverkan är så pass allvarlig/besvärande att man väljer att avsluta behandlingen så känns det som att livskvaliteten skulle ha påverkats, något som dock inte påvisades i studien av Sahin et al (28).

En styrka med denna scoping review är att av de tio inkluderade studierna var sex RCT studier. Denna studiedesign brukar räknas som gold standard för medicinska forskningsstudier och är den studietyp som anses ha högst evidensvärde (33). Populationsstorleken varierade mellan studierna där en studie hade endast 40 inkluderade diabetespatienter (22) och en studie hade 97 diabetespatienter (28). Alla andra studier hade dock en studiepopulation på över 100 där den största studien inkluderade hela 7613 patienter (27).

En styrka med studierna som inkluderades är att alla tio studier använt sig av vedertagna skattningsskalor för att utvärdera livskvalitet vilket gör det lättare att tolka än om det endast hade varit generella frågor om patienters uppfattning av sin livskvalitet.

En svaghet är dock att man använt flera olika skattningsskalor. Olika skattningsskalor har olika fokus vilket gör att resultatet kan vara svårt att tolka mellan studierna. Dock stämmer användningen av flertalet skattningsskalor överens med tidigare forskning som visat att det inte finns någon specifikt vedertagen skattningsskala som används vid utvärdering av livskvalitet hos diabetespatienter (18). En brist med studien av Al-Taie et al. (21) var att den endast tittade på livskvalitén vid ett intervjutillfälle och att det inte var någon uppföljning vilket gjorde att man i den studien inte kan uttala sig om hur livskvalitén förändrades vid behandling med SGLT2-hämmare utan bara om den var bättre eller sämre jämfört med andra läkemedelsalternativ.

Livskvalitén utvärderades även vid olika interventioner gällande behandlingsalternativ; flera studier utvärderade livskvalitén när SGLT2-hämmare lades till som behandling till annan diabetesbehandling (23-30), en studie bytte

korttidsverkande insulin mot SGLT2-hämmare eller GLP1-analog (22) och en studie gjorde inget tillägg av behandling utan utvärderade SGLT2-hämmare mot andra diabetisläkemedelsbehandlingar (21). Så både att det har använts olika skattningsskalor och att utvärdering av livskvalitet skett vid olika behandlingsalternativ gör det svårt att generalisera de positiva effekter på livskvalitén som vissa studier visade. Dock visade ingen studie på någon negativ påverkan på livskvalitén av SGLT2-hämmare vilket kan ge en större trygghet i att följa riktlinjer (34) och ordinera SGLT2-hämmare till patienter med komplikationer såsom hjärt- och njursjukdom. Detta är viktigt med tanke på att det primära syftet med att behandla diabetes typ 2 är att förebygga kardiovaskulära komplikationer samt att förbättra eller i alla fall bibehålla livskvalitén hos dessa patienter (4).

Framöver skulle det vara bra med forskning kring vilken skattningsskala som är bäst att använda sig av vid utvärdering av livskvalitet hos diabetespatienter. Detta för att de olika studierna skall vara med jämförbara när man utvärderar olika diabetisläkemedels effekt på livskvalitén.

KONKLUSION

Behandling med SGLT2-hämmare för patienter med diabetes typ 2 ger inte någon negativ påverkan på livskvaliteten. Snarare verkar SGLT2-hämmare ha en positiv påverkan på livskvalitén, möjligtvis relaterad till den viktnedgång som är kopplat till behandling med SGLT2-hämmare. Det finns dock ingen specifik skattningsskala som alltid används vid utvärdering av livskvalitén hos diabetespatienter utan flertalet olika skalor används. Det behövs vidare forskning för att kunna generalisera resultaten gällande SGLT2-hämmares påverkan på livskvalitén samt forskning kring vilken skattningsskala som är mest lämplig att användas.

REFERENSLISTA

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19-s40.
2. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci*. 2014;11(11):1185-200.
3. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107-11.
4. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-66.
5. Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R, Katabi A, McCoy RG. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Curr Diab Rep*. 2018;18(8):53.
6. Pfeiffer AF, Klein HH. The treatment of type 2 diabetes. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(5):69-81; quiz 2.
7. Crepaldi G, Carruba M, Comaschi M, Del Prato S, Frajese G, Paolisso G. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and their role in Type 2 diabetes management. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(7):610-4.
8. D'Alessio D. Is GLP-1 a hormone: Whether and When? *J Diabetes Investig*. 2016;7 Suppl 1(Suppl 1):50-5.
9. Davidson JA, Kuritzky L. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and their mechanism for improving glycemia in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2014;126(6):33-48.
10. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9733):2223-33.
11. Singh M, Kumar A. Risks Associated with SGLT2 Inhibitors: An Overview. *Curr Drug Saf*. 2018;13(2):84-91.
12. Choi JG, Winn AN, Skandari MR, Franco MI, Staab EM, Alexander J, et al. First-Line Therapy for Type 2 Diabetes With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists : A Cost-Effectiveness Study. *Ann Intern Med*. 2022;175(10):1392-400.
13. Kim CH, Hwang IC, Choi HM, Ahn CH, Yoon YE, Cho GY. Differential cardiovascular and renal benefits of SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Cardiol*. 2022;364:104-11.
14. Rahman W, Solinsky PJ, Munir KM, Lamos EM. Pharmacoeconomic evaluation of sodium-glucose transporter-2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(2):151-61.
15. Rabizadeh S, Nakhjavani M, Esteghamati A. Cardiovascular and Renal Benefits of SGLT2 Inhibitors: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab*. 2019;17(2):e84353.
16. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15(3):205-18.
17. Ishii H, Anderson JH, Jr., Yamamura A, Takeuchi M, Ikeda I. Improvement of glycemic control and quality-of-life by insulin lispro therapy: Assessing benefits by ITR-QOL questionnaires. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81(2):169-78.
18. Luscombe FA. Health-related quality of life measurement in type 2 diabetes. *Value Health*. 2000;3 Suppl 1:15-28.
19. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International journal of social research methodology*. 2005;8(1):19-32.
20. Cooper S, Cant R, Kelly M, Levett-Jones T, McKenna L, Seaton P, et al. An Evidence-Based Checklist for Improving Scoping Review Quality. *Clin Nurs Res*. 2021;30(3):230-40.
21. Al-Taie N, Maftei D, Kautzky-Willer A, Krebs M, Stingl H. Assessing the health-related quality of life in type 2 diabetes patients treated with insulin and oral antidiabetic agents. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(5-6):167-72.
22. Ando Y, Shigiyama F, Hirose T, Kumashiro N. Simplification of complex insulin regimens using canagliflozin or liraglutide in patients with well-controlled type 2 diabetes: A 24-week randomized controlled trial. *J Diabetes Investig*. 2021;12(10):1816-26.

23. Cai J, Delahanty LM, Akapame S, Slee A, Traina S. Impact of Canagliflozin Treatment on Health-Related Quality of Life among People with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis of Patient-Reported Outcomes from Randomized Controlled Trials. *Patient*. 2018;11(3):341-52.
24. Grandy S, Langkilde AM, Sugg JE, Parikh S, Sjöström CD. Health-related quality of life (EQ-5D) among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin over 2 years. *Int J Clin Pract*. 2014;68(4):486-94.
25. Grandy S, Sternhufvud C, Ryden A, Sugg J, Rohwedder K. Patient-reported outcomes among patients with type 2 diabetes mellitus treated with dapagliflozin in a triple-therapy regimen for 52 weeks. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(3):306-9.
26. Katakami N, Mita T, Yoshii H, Shiraiwa T, Yasuda T, Okada Y, et al. The Influence of Tofogliflozin on Treatment-Related Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2021;12(9):2499-515.
27. Khunti K, Charbonnel B, Cooper A, Gomes MB, Ji L, Leigh P, et al. Associations between second-line glucose-lowering combination therapies with metformin and HbA1c, body weight, quality of life, hypoglycaemic events and glucose-lowering treatment intensification: The DISCOVER study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(8):1823-33.
28. Şahin S, Haliloğlu Ö, Polat Korkmaz Ö, Durcan E, Rekali Şahin H, Yumuk VD, et al. Does treatment with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors have an effect on sleep quality, quality of life, and anxiety levels in people with type 2 diabetes mellitus? *Turk J Med Sci*. 2021;51(2):735-42.
29. Torre C, Guerreiro J, Longo P, Raposo JF, Leufkens H, Martins AP. Health-related quality of life in adults with type 2 diabetes mellitus starting with new glucose lowering drugs: An inception cohort study. *Prim Care Diabetes*. 2019;13(3):221-32.
30. Traina S, Guthrie R, Slee A. The impact of weight loss on weight-related quality of life and health satisfaction: results from a trial comparing canagliflozin with sitagliptin in triple therapy among people with type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2014;126(3):7-15.
31. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet*. 2021;398(10296):262-76.
32. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Davies MJ, Patsko E, Dhalwani NN, et al. Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(7):1035-46.
33. Kaptchuk TJ. The double-blind, randomized, placebo-controlled trial: gold standard or golden calf? *J Clin Epidemiol*. 2001;54(6):541-9.
34. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-s38.