

Effekten av inkretinbaserade läkemedel på HbA1c på Närhälsan Kongahälla Vårdcentral

Adel Hassan Fadil
ST-läkare i Allmänmedicin
Närhälsan Kongahälla Vårdcentral



1. Sammanfattning

Bakgrund

Diabetes mellitus typ 2 (DM2) är en av världens vanligaste sjukdomar. Det föreligger en ökande trend globalt av DM2. I Sverige beräknas ca 4–5 % lida av denna kroniska sjukdom där ytterligare 10–15 % har pre-diabetes, vilket innebär en ökad risk att utveckla DM2 om inte livsstilsjusteringar görs. Man befärar följdkomplikationer som nedsatt njurfunktion, hjärt-kärlsjukdom och till och med dödsfall p.g.a. DM2. För att diagnostisera DM2 krävs ett laboratorieprov vid namn HbA1c som även kallas ”långtidssocker” på vardagsspråk. HbA1c har en central roll i diagnostiken av DM2 då den avspeglar de senaste 2–3 månadernas genomsnittliga glukoskoncentration i blodet där ett patologiskt HbA1c värde ligger över 48 mmol/mol. Val av medikamentell behandling är utöver livsstilsförändringar en essentiell del i hanteringen av DM2. Där finns flera preparat att tillgå där just inkretinbaserade läkemedel har stor effekt på HbA1c som tillägg till förstahandsvalet Metformin. GLP-1 analoger samt DPP4-hämmare utgör inkretin läkemedel där kombinationen av dessa skall undvikas då de har samma verkningsmekanism.

Syfte/frågeställning

Projektet syftar på att undersöka effekten av olika inkretinbaserade läkemedel på HbA1c.

Metod

Retrospektiv observationsstudie

Resultat och slutsats

GLP-1-analoger är effektiva för att sänka HbA1c hos patienter med typ 2-diabetes. Ökad användning av dessa läkemedel kan förbättra behandlingen och minska risken för komplikationer. Det är viktigt att öka kunskapen om dessa läkemedel bland vårdpersonal för att optimera behandlingen av typ 2-diabetes. Studien visar att GLP-1-analoger har en gynnsam effekt på att sänka HbA1c jämfört med DPP-4-hämmare, vilket stöds av tidigare forskning. Trots begränsad stickprovsstorlek indikerar resultaten en tydlig trend som kräver bekräftelse genom framtida forskning med större urval.

2. Bakgrund

Diabetes mellitus Typ-2 (DM2) är en kronisk metabolisk sjukdom där prevalensen har ökat stadigt över hela världen [1]. Ökningen antas bero på stigande ålder, dåliga levnadsvanor och lägre socioekonomisk status [2]. DM2 är den vanligaste formen av diabetes och är förknippad med allvarliga följdkomplikationer såsom nedsatt njurfunktion, hjärt-kärlsjukdom och ökad risk för tidig död [3]. I Sverige uppskattas prelevansen av känd DM2 vara cirka 4–5 %. Dessutom har 10–15% av befolkningen ett förstadium till diabetes, kallat prediabetes vilket innebär nedsatt glukostolerans och/eller förhöjt fastglukos. Patienter med prediabetes har hög risk att utveckla DM2 i framtiden, vilket leder till en ytterligare ökning av antalet personer med DM2 [4]. På makronivå har DM2 tillskrivits urbanisering och miljöförändringar, detta inklusive förändringar i arbetsmönster från tungt fysiskt arbete till stillasittande yrken, ökad datorisering och mekanisering samt förbättrat färdmedel [5]. Den ökade tillgången till snabbmat har bidragit till ohälsosam diet med ett högt kaloriinnehåll, stora portioner, stora mängder bearbetat kött, högraffinerade kolhydrater, sockerhaltiga drycker samt ohälsosamma fetter [5]. Vid misstanke om DM2 görs en utredning med ett antal laboratorieprover för att fastställa DM2-diagnos. Bland DM2-diagnostik används HbA1c som även används för att följa sjukdomsförloppet och för att utvärdera effekten av ett visst blodsockersänkande läkemedel. Det patologiska HbA1c-värdet vid DM2 diagnostisk är över 48 mmol/mol. Värdet måste upprepas alternativt att patienten samtidigt har ett patologiskt fastande P-Glukos eller efter oral glucoe tolerance test (OGTT) dvs ett glukosbelastningstest för att DM2 diagnos ska kunna fastställas [6]. HbA1c definieras enligt International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) som den del av hemoglobin som har glukos bundet till N-terminala aminogruppen (vanlin) på B-kedjan. Detta sker genom en icke-enzymatisk reaktion som kallas glykering, där glukos binder irreversibelt till hemoglobin A. Grad av glykering beror på glukoskoncentrationen i blodet. HbA1c speglar den genomsnittliga glukoskoncentrationen i blodet under de senaste 2–3 månaderna. Detta beror på att cirka 50% av HbA1c -värdet är baserat på glukoskoncentrationen från den senaste månaden. Det innebär att HbA1c ger en indikation på hur väl blodsockret har kontrollerats över en längre tid och ger en uppfattning om patientens glukosnivåer och behandlingseffektivitet [7]. Man har via en studie visat att höga HbA1c-nivåer var associerade med ökad risk för dödlighet i hjärt-kärlsjukdom, kranskärlssjukdom och hjärninfarkt i allmänna östasiatiska befolkningar, som i västerländska befolkningar [8]. Farmakologisk behandling bör anpassas individuellt med hänsyn till flera faktorer som patientens vikt, kostvanor, nivå av fysisk aktivitet, risk för hypoglykemi, njurfunktion, hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt, ålder, förväntad livslängd och samsjuklighet samt patientens förmåga att följa behandlingsrekommendationer [9]. Tidig och intensiv behandling är viktig. Flera läkemedelsalternativ föreligger vid behandling av DM2 där den vanligaste är Metformin. Om patientens målvärde ej uppnåtts

Vid behandling av DM2 är inkretinbaserade terapier attraktiva och vanligare på grund av deras verkningsmekanism och säkerhetsprofil. Stimulering av insulinutsöndring och hämning av glukagonutsöndring av dessa medel sker på ett glukosberoende sätt. Därför har inkretinbaserade terapier ingen inneboende risk för hypoglykemi. Dessutom tillåter GLP-1 analoger viktminskning och lägre systoliskt blodtryck [17].

Flera nyare studier har jämfört inkretinbaserade behandlingar. I en 26 veckors studie jämförde man Sitagliptin med Liraglutid. Det visade då att Liraglutid minskade HbA1c med 1,5 % och kroppsvikten minskade med 3,4 kilogram (kg) jämfört med Sitagliptin som minskade HbA1c med 0,9 % och vikten minskades med 1,5 kg. I en annan studie som jämförde Exenatid och Sitagliptin under 26 veckors period. Exenatid minskade HbA1c med 1,5 % och kroppsvikten med 2,3 kg jämfört med Sitagliptin som minskade HbA1c med 0,9 % och vikten minskade med 1,5 kg [15].

GLP-1 analoger bör övervägas hos patienter med hög risk för eller etablerad hjärt-kärlsjukdom [18]. GLP-1 analoger har även visat sig förhindra uppkomsten av mikroalbuminuri och minskning av njurens glomerulära filtrationshastighet (e-GFR) hos patienter med DM2 [19]. Vad gäller DPP4- hämmare har många prekliniska och kliniska studier visat att de kan modulera aterosklerotisk sjukdom genom att minska plasmalipider, undertrycka inflammation och främja vaskulär avslappning [20].

GLP-1 analoger	DPP4-hämmare
Dulaglutid (Trulicity)	Sitagliptin (Januvia)
Semaglutid (Ozempic)	Linagliptin (Trajenta)
Semaglutid (Rybelsus)	Vildagliptin (Galvus)
Liraglutid (Victoza)	Saxagliptin (Onglyza)
Exenatid (Bydureon)	

Tabell 1. De vanligaste GLP-analoger & DPP4-hämmare. Substans, namn inom parentes.

Variabler samt tidpunkt

Utfallsvariabel: HbA1c värdet före uppstart av behandling och mellan 3–6 månader efter administrering av läkemedlet.

Oberoende variabel: läkemedelsbehandling via GLP-1-analoger eller DPP4-hämmare

Statistisk analys

I denna studie undersöktes skillnaderna i förändringen av HbA1c mellan patienter behandlade med GLP-1-analoger och DPP4-hämmare ungefär sex månader efter påbörjad läkemedelsbehandling. För att analysera dessa skillnader användes en Repeated Measure ANOVA. Denna metodologi möjliggjorde en noggrann utvärdering av hur GLP-1-analoger och DPP4-hämmare påverkade HbA1c över tiden och vid eftermätningen, vilket bidrog till en mer omfattande förståelse av behandlingseffekterna hos dessa två läkemedelsklasser.

5. Etisk reflektion

Tillgång till Medrave samt tillgång till journal har godkänts av verksamhetschef. En blankett för tilldelning av särskilt uppdrag ifyllts. Alla personuppgifter kommer hanteras konfidentiellt enligt patientdata lagen (SFS 2008:355). Patienter med skyddad identitet med inkretinbaserad behandling har ej ingått i projektet. Patienter har ej kontaktats inför projektet. All samlade data kommer att förstöras efter projektets genomförande. Vid upptäckt av felaktig given DM2 läkemedel eller extremt höga HbA1c värden kontaktas patientansvarigläkare för kännedom och vidare åtgärd.

6. Resultat

I studien ingick 28 patienter, fördelade på 14 som fick GLP-1 respektive 14 som erhöll DPP4-hämmare. För att undersöka skillnaden av HbA1c över tid hos dessa patienter har en Repeated Measure ANOVA utförts. Medelvärdet av HbA1c före behandling med DPP-4 hämmare var 59,1 (Std = 9,8). Efter given behandling vid uppföljning efter insättning av DPP-4 hämmare erhöll man ett medelvärde på 56,4 (Std = 8,9). Medelvärdet av HbA1c före behandling med GLP-1 var 72,0 (Std = 13,4). Efter given behandling vid uppföljning med GLP-1 analog erhöll patienterna ett medelvärde på 65,0 (Std = 11,1). Denna analys

annan studie där Exenatid jämfördes med Sitagliptin under samma period. Dessa resultat indikerar att GLP-1-analoger har en bättre effekt på att sänka HbA1c över tid hos patienter med DM2. Att inkludera GLP-1-analoger tidigt i behandlingsplanen för patienter med DM2 kan potentiellt öka behandlingseffektiviteten och minska risken för framtida komplikationer. Denna hypotes stöds av forskning av Duan et al., som visar att GLP-1-analoger kan modulera aterosklerotisk sjukdom genom att minska plasmalipider, undertrycka inflammation och främja vaskulär avslappning [20]. Sammantaget tyder resultaten från dessa studier på att GLP-1-analoger kan vara ett fördelaktigt behandlingsalternativ för patienter med DM2, med potential att förbättra långsiktiga hälsoutfall och minska risken för kardiovaskulära komplikationer.

Den begränsade stickprovsstorleken utgör en svaghet i studien vilket gör att en statistisk signifikans ej kunde uppnås. Däremot av värde att göra framtida forskning med större stickprovsstorlek där det mest sannolikt kommer leda till en statistisk signifikans då vi redan nu ser en sjunkande trend av HbA1c. För att kunna utvärdera behandlingen och använda den i kliniska vardagen krävs ett större stickprov. Detta kommer då leda till att patienter med DM2 kommer då att öka behandlingseffektiviteten och gynna dessa patienter samt förebygga framtida komplikationer detta i enighet med studien från Duan L. et al. Som visat att de kan modulera aterosklerotisk sjukdom genom att minska plasmalipider, undertrycka inflammation och främja vaskulär avslappning [20].

8. Slutsats

Inkretinbaserade läkemedel har en gynnsam effekt på den genomsnittliga sänkningen av HbA1c vilket i sin tur påverkar patientens livskvalité och förbättrar sjukdomsbilden. Risken att utveckla följdkomplikationer kommer därefter minska. Genom att undersöka effekten av flera inkretinbaserade läkemedel bidrog detta projekt till en individanpassad och effektiv behandlingsstrategi för patienter med DM2. Genom att påvisa att dessa läkemedel hade en gynnsam effekt på HbA1c, kunde fler patienter få tillgång till dessa läkemedel, vilket ledde till förbättrad individualisering av DM2-behandlingen. Detta förbättrade då patienternas hälsa, välbefinnande och minskade risken för följdkomplikationer och förtid död. Projektet hade även som syfte att öka kunskapen om inkretinbaserade läkemedel hos vårdpersonal. Resultaten av projektet presenterades för övriga läkare på vårdcentralen samt till andra läkarkollegor på utbildningsdagar med förhoppningen om att öka kännedomen om dessa läkemedel.

10. Ahrén B. Ny strategi vid typ 2-diabetes prövas i kliniska studier. *Läkartidningen*. 2005;102: 545.
11. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021 Apr;46:101102.
12. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud*. 2014;11(3–4):202–30.
13. Rawshani A. Behandling av diabetes med DPP4-hämmare [internet] *Diabetes*; 2018. Hämtad från: <https://diabetes.nu/behandling-diabetes-dpp4-hammare/>. Läst 2023-02-01.
14. Pathak R, Bridgeman MB. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors in the Management of Diabetes. *P T*. 2010 Sep;35(9):509–13.
15. Stonehouse AH, Darsow T, Maggs DG. Incretin-based therapies. *J Diabetes*. 2012 Mar;4(1):55–67.
16. Grahn L. Diabetes typ2, kapitelbehandling [internet] läkemedelskommittén. Senast ändrad [2022-12-07] Hämtad från: <https://www.nllplus.se/For-vardgivare-inom-halso--och-sjukvard/Lakemedel/Lakemedelskommitten/Rekommenderade-lakemedel/Diabetes---typ-2/Behandling/>. Läst 2023-02-01.
17. Gallwitz B. Glucagon-like peptide-1 analogues for Type 2 diabetes mellitus: current and emerging agents. *Drugs*. 2011 Sep 10;71(13):1675-88.
18. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):262-276.
19. Greco EV, Russo G, Giandalia A, Viazzi F, Pontremoli R, De Cosmo S. GLP-1 Receptor Agonists and Kidney Protection. *Medicina (Kaunas)*. 2019 May 31;55(6):233.
20. Duan L, Rao X, Xia C, Rajagopalan S, Zhong J. The regulatory role of DPP4 in atherosclerotic disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Jun 15;16(1):76.