

**Metforminbehandling vid diabetes mellitus typ 2:
Hur följs Nationella riktlinjer och hur ser det ut i
praktiken på Gnesta vårdcentral?**

Författare: Fatmire Agolli, ST-Läkare, VC Gnesta

**Handledare: Björn Hallström, Specialist i allmänmedicin,
Med Dr, PrimUS, Landstinget Sörmland.**

Revision 160504

**Skriftligt individuellt arbete under handledning enligt
vetenskapliga principer, Allmänmedicin SOSFS 2008:17**

Abstrakt

Bakgrund

Diabetes är en kronisk folksjukdom där människor i alla åldrar kan drabbas. Typ 2-diabetes utgör i Sverige 85-90 % av all diabetes. Metforminbehandling bör oftast inledas redan vid diagnos tillsammans med livsstilsförändringar. Syftet med denna studie var att undersöka användningen av metformin på Gnesta Vårdcentral. Hur stor andel patienter med typ 2 diabetes stod på metformin och uppnåddes dosen 2g/dygn eller mera? Om patienten inte stod på metformin, vilken var anledningen? Fanns det några skillnader mellan män och kvinnor avseende metforminbehandling och biverkningar?

Material och metoder

Retrospektiv journalbaserad studie med ett urval på 208 patienter som erhållit diagnosen diabetes mellitus typ 2 och som har sökt på Gnesta Vårdcentral under perioden 2014-01-01 till 2015-04-01. Diabetes mellitus-diagnoser togs fram ur Nationella diabetesregistret (NDR), där 419 patienter fanns registrerade. Uppgifter som extraherades ut ur journalen var: ålder, kön, vikt, längd, kreatinin, BMI, metforminbehandling, dosering och orsak till att metformin inte användes.

Resultat

Av alla 208 patienter som inkluderades (varannan patient av 419) i studien (100 kvinnor och 108 män), visade att sammanlagt 114 patienter (55%) hade metformin och 94 patienter (45%) hade inget metformin. Medianåldern för alla inkluderade patienter var 68 år (33-93 år). Medianår för diabetesdiagnos för deltagarna i studien var år 2004.

Anledning till att patienter inte tog metformin var att 33 % (31 patienter) fick gastrointestinala biverkningar som t ex diarréer och ont i magen, 29% (27 patienter) var välreglerade på kost, 17 % (16 patienter) hade inte ordinerats metforminbehandling pga njurfunktionsnedsättning eller annat kontraindikation och övriga 21 % (20 patienter) hade annan behandling direkt, ville ej ha metformin eller okänd orsak till att inte använda metformin.

Bland männen metforminbehandlades 62% (67 av 108 män), medan motsvarande andel för kvinnor var 47% (47 av 100 kvinnor); $P=0,03$ (χ^2 -test). Av alla 208 patienter så stod 24% på 2 g/dygn eller mer i metformindosering, och 32% hade en dos under 2g/dygn.

Slutsats

Trots att metformin bör vara grundbehandling för de flesta patienter med typ 2-diabetes så var det endast 24% som uppnådde dosen 2g/dygn eller mer och 32% hade en dos under 2g/dygn. Av de som står på metformin uppnår ändå 43% (49 av 114 patienter) måldosen 2g/dygn eller mer. Den vanligaste orsaken till metforminutsättning var gastrointestinala biverkningar. Användning av metformin borde kunna förbättras avsevärt, även om det finns både kontraindikationer och andra orsaker till att måldos inte alltid uppnås.

Bakgrund

Allmänt om diabetes

Diabetes är en kronisk folksjukdom som människor i alla åldrar kan drabbas av. I Sverige drabbas 4-5 % av befolkningen av diabetes (1). Typ 2-diabetes utgör 85-90 % av alla fall av diabetes. Globalt cirka 200 miljoner individer hade typ 2 diabetes år 2010 och antalet förväntas uppgå till 300 miljoner år 2025 (2). Orsaken till typ 2 diabetes är insulinresistens, dvs nedsatt känslighet för kroppseget insulin i målorganen muskler, lever och fettvävnad. Typ 2 diabetes drabbar ofta ”äldre” patienter (> 35 år) med hereditet för typ 2 diabetes och eller hjärta och kärlsjukdom. Övervikt är riskfaktor som predisponerar för diabetes typ 2 (3).

Metformin

Indikationen för metforminbehandling är typ 2 diabetes speciellt hos överviktiga patienter och vid otillfredsställande metabol kontroll. Förändring av livsstil och diet bör även rekommenderas patienten. Metformin är förstahandsmedel, då det har den starkaste evidensen för minskad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet (4).

Metformin har en antihyperglykemisk effekt genom en hämning av leverns glykoneogenes och i mindre utsträckning genom en ökad perifer insulinkänslighet och hämrad lipolys(3). Härmed förbättras insulinkänsligheten i lever och muskulatur, och viktuppgång motverkas. Behandling i monoterapi med metformin sänker HbA1c ungefär 10-20 mmol/mol. Ingen hypoglykemisk i monoterapi(5).

Man kan kombinera ett antal läkemedel med metformin som t ex sulfonureid-preparat, insulin och glitazon-inkretinbaserade terapier.

Metformin utsöndras genom njurarna och njurfunktionsnedsättning är därför en kontraindikation. Försiktighet vid samtidig behandling med ACE-hämmare och NSAID bör iaktas. GFR (glomerulär filtrationshastighet) bör kontrolleras i första hand. Enligt FASS är metformin kontraindicerat vid kreatininclearance < 60 medan American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) anger att metformin kan användas i dosen 850 mg/dag ner till kreatininclearance 30 ml/min, men är kontraindicerat under detta värde. Metforminets interaktioner; cimetidin reducerar metformins renala utsöndringshastighet. Man bör undvika kombinationpreparat innehållande metformin som Janumet, Competact, Xigduo med mera. Metformin är kontraindicerat vid typ 1-diabetes, allvarliga infektioner, större operationer, trauma, nedsatt lever- eller njurfunktion, alkoholmissbruk, svår hjärt-kärlsjukdom samt vid brist på vitamin B12, folsyra eller järn. Även dehydrering, hög ålder, hypoxi, allmänpåverkan och användandet av röntgenkontrastmedel utgör kontraindikationer för Metformin.

Biverkningar av Metformin är vanliga i början av behandlingen om initialdosen är hög. Biverkningar såsom metallsmak, illamående, kräkningar, utspänd magsäck, magsmärtor, diarréer och även anorexi kan förekomma (3)

Enligt tidigare studier metformin var kopplat till ökad risk för lactacidosis med relativt hög mortalitet över 50 % eller allvarliga infektioner hos patienter med kraftigt sänkt njurfunktion, hög ålder, leversjukdom och stort alkoholintag.

Ny forskning (6) visar att metformin skulle kunna ges till betydligt fler patienter än i dag. Dessa resultat gäller patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Metformin interfererar med absorptionen av vitamin B12 med cirka 20 % sänkning av B12 i serumnivån som kan försämra allmäntillstånd och speciellt diabetisk neuropati (7) men risken för anemi är liten. Kontroll av serumkobalamin bör dock ske regelbundet. Man bör beakta

nedsatta kognitiva funktioner vid B12 brist. Bättre kognitiv förmåga har påvisats om metforminbehandling kombineras med B12-vitamin (8).

Studier av Bannister CA (9) jämförde mortaliteten hos patienter med diabetes som behandlats med metformin respektive sulfonureid i monoterapi (SU-gruppen) och visade att dödligheten var väsentligt lägre i metformingruppen jämfört med SU-gruppen.

Ett oväntat fynd var att metformingruppens dödlighet var lägre än den friska kontrollgruppens.

Metforminbehandling inleds med låg dos (0,5 g), en eller två gånger dagligen, tillsammans med måltider. Om inga gastrointestinala biverkningar uppträder, kan man öka dosen efter 5–7 dagar till 850 mg $\times$ 2 eller 1 g $\times$ 2, tillsammans med frukost och/eller middag.

Om gastrointestinala biverkningar uppträder vid ökad dos, bör dosen minskas till föregående dos, för att vid ett senare tillfälle åter pröva att öka dosen. Ett annat alternativ är att pröva en tredos-regim.

Maximal effektiv dos bör eftersträvas upp till 2g dagligen. Högre doser ger ökad risk för biverkningar och endast marginellt bättre effekt. Metformin absorberas långsamt och ofullständigt i mag-tarmkanalen och därför absorptionsgraden minskar med ökande dos (3) Enligt studier från Jordanien visades att patienter som tog 1 tablett per dag hade bättre följsamhetsbeteende jämfört med de som tog 2 eller flera tabletter om dagen. Dålig följsamhet var högst hos patienter som hade dosering 3 gånger om dag (83%) jämfört med dosering 2 gånger om dag (15%) och lägst till de patienter som hade 1 gångs dosering per dag (2%) (6).

Syfte och frågeställningar

Syftet med denna studie var att undersöka användningen av metformin på Gnesta Vårdcentral. Hur stor andel patienter med typ-2 diabetes står på metformin och huruvida dosen uppgick till 2g/dygn eller mera? Om patienter inte står på metformin vilken var anledningen (t ex biverkningar, kontraindikation, välreglerad på kost eller annan behandling)? Fanns det några skillnader mellan män och kvinnor? Hur många står på metformin trots kontraindikation? Hur påverkas metforminanvändningen av variablerna ålder, BMI (body mass index) och diabetesduration?

Material och metoder

Vid Gnesta Vårdcentral var cirka 10 400 invånare listade, varav 419 patienter med Diabetes mellitus som huvuddiagnos. Sammanlagt 419 patienter med Diabetesdiagnos som hade besökt Gnesta VC under perioden 2014-01-01 och 2015-04-15 ingick i studien. Majoriteten var typ-2 diabetiker. Patientlistan sorterad efter personnummer utgjorde basen för urvalet. Varannan patient på listan valdes ut för att ingå i studien. 10 patienter med typ 1 diabetes exkluderades från studien. Således inkluderades totalt 208 diabetiker med typ-2 diabetesdiagnos i studien. Data har insamlats och analyserats genom retrospektiv granskning av datajournaler i vårdcentralens journalsystem. Följande variabler extraherades via journal granskning: ålder, kön, år för diabetesdebut, vikt, längd, BMI (beräknat i IBM SPSS Statistics version 22) kreatininvärde, metforminbehandling eller inte, samt dosering.

Vid granskning av de 208 utvalda patienter med diabetes typ-2 sjukdom användes följande resurser; journalanteckningar från Gnesta Vårdcentral, ur Nationella Diabetes Registret (NDR), Diabetessköterskekontakter och journalanteckningar, laboratorieremisser,

ögonfotoremiss. Patienter som inte tar metformin delades in i följande kategorier:

1. Välreglerad på kost
2. Biverkningar, t ex diarréer
3. Njursvikt eller annan kontraindikation
4. Vill inte/låg följsamhet
5. Övrigt, specificera
6. Okänt
7. Insulin direkt eller annan behandling direkt

Statistiska metoder

Data inmatades i Excel och statistiska beräkningar utfördes med hjälp av IBM SPSS Statistics version 22. För att analysera skillnader mellan kategoriska variabler har χ^2 -test använts. P-värde under 0,05 betraktades som statistiskt signifikant. Alla tester var tvåsidiga.

Etiska överväganden

Godkännande av projektarbetet inhämtades av verksamhetschefen på Gnesta vårdcentral inför projektarbetet. Projektet kan beskrivas som ett kvantitativt granskningsprojekt och därför krävdes ingen ansökan till etikprövningsnämnden.

Resultat

I studien inkluderades 208 patienter. Detta var 100 kvinnor och 108 män. Totalt 114 patienter (55%) stod på metformin och 94 patienter (45%) hade ingen metforminbehandling. Medianåldern var 68 år (från 33 till max 93 år). Mediandebutår för diagnos diabetes mellitus i studien var år 2004. Mediankreatininvärde hos diabetiker var 77 $\mu\text{mol/l}$ (44 och 185) och medianvikt var 88 kg.

Orsaker till att inte behandlas med metformin

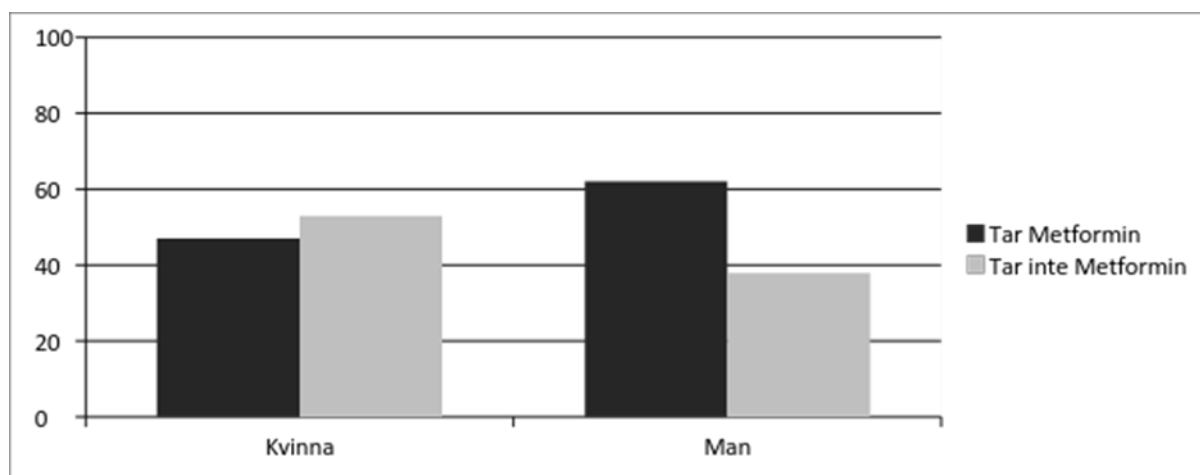
Anledningar till att patienter inte tar metformin visade sig vara följande (Tabell 1): GI-biverkningar som t ex diarréer eller ont i magen, 33% (17 kvinnor och 14 män); välreglerad på kost, 29% (16 kvinnor och 11 män); njursvikt, annan kontraindikation, 17% (7 kvinnor och 9 män).

Tabell 1. Fördelning av orsaker till att inte ta metformin (totalt 208 patienter i studien)

	Kvinnor	Män	Totalt
Välreglerad på kost	16	11	27
Biverkningar, t ex diarré	17	14	31
Njursvikt el annan kontraindikation	7	9	16
Vill inte/låg följsamhet	4	1	5
Övrigt	1	1	2
Okänt	2	1	3
Insulin direkt eller annan behandling direkt	6	4	10
	53	41	94

Skillnad mellan könen i metforminbehandling

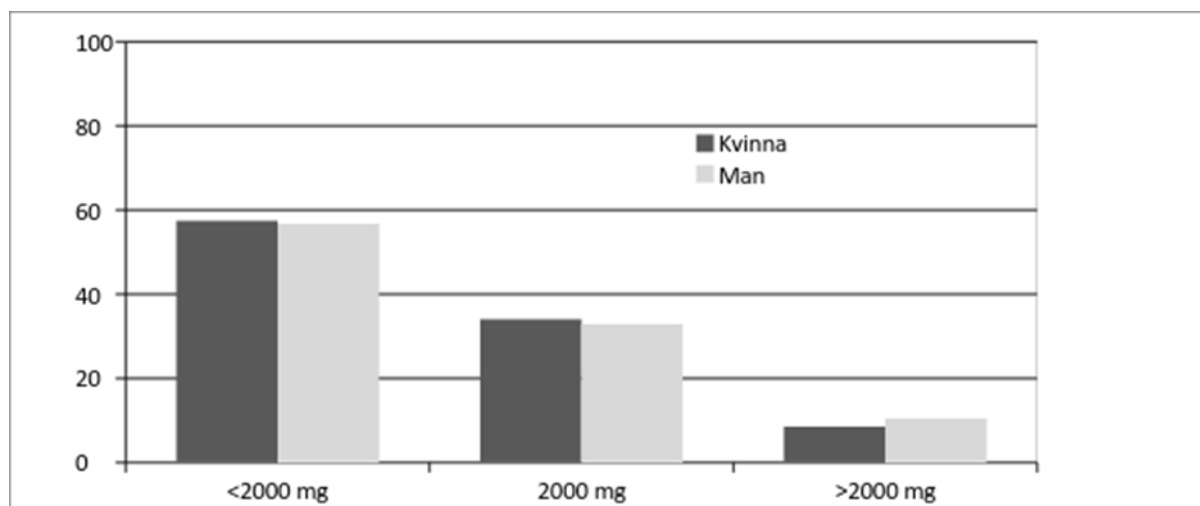
Bland männen metforminbehandlades 62% (67 av 108 män), medan motsvarande andel för kvinnor var 47% (47 av 100 kvinnor); $P=0,03$ (χ^2 -test) (Figur 1).



Figur 1. Skillnad i metforminbehandling mellan män och kvinnor (antal patienter på Y-axeln). $P=0,03$ (χ^2 -test)

Dosering av metformin

Endast en patient hade 250 mg total dygnsdos metformin medan 65 patienter hade 1,7 g total dygnsdos. Total dygnsdos på 2 g/dygn hade 38 patienter medan 11 patienter hade den maximala dygnsdosen på 2,5-3 g/dygn. Medianvärdet av metformindosering var 1524 mg. Ingen statistisk signifikant skillnad kunde påvisas vad gäller skillnaden i metformindosering mellan män och kvinnor (Figur 2).



Figur 2. Dosering av metformin (på Y-axeln visas procent för männen respektive kvinnorna). $P=0,94$ (χ^2 -test)

Skillnader mellan åldersgrupper

Studiegruppen delades in i två åldersgrupper, över och under 75 år (Tabell 2). Skillnaden i metforminbehandling mellan grupperna var signifikant ($p < 0.001$; χ^2 -test). Fler patienter (94 styck) under 75 år erhöll behandling med metformin jämfört med patienter över 75 år (20 styck). Dvs. majoriteten (61%) av patienter <75 år erhöll metforminbehandling, medan motsvarande andel av patienter ≥ 75 år, var endast 36%.

Tabell 2. Förskrivning av metformin i åldersgrupperna över och under 75 år ($P=0,001$ (χ^2 -test)).

	< 75 år	≥ 75 år	Totalt
Behandlas med metformin	94 (61%)	20 (36%)	114 (55%)
Annan/ingen behandling	59 (38%)	35 (64%)	94 (45%)
	153 (100%)	55 (100%)	208 (100%)

Skillnader i olika viktgrupper

Resultatet visade signifikant skillnad mellan BMI-grupper (Tabell 3). Patienter med BMI >28 hade mera metforminbehandling jämfört med patienter med BMI <25 . $P=0,013$ (χ^2 -test)

Tabell 3. Antal patienter som behandlas med metformin relaterat till BMI.

	Behandlas med metformin	Annan behandling	Totalt
BMI <25	11 (32 %)	23 (68 %)	34 (100 %)
BMI 25-27	32 (63 %)	19 (37 %)	51 (100 %)
BMI ≥ 28	71 (58 %)	52 (42 %)	123 (100 %)
Totalt	114 (55 %)	94 (45 %)	208 (100 %)

Metforminbehandling baserat på diabetesduration

En tendens till högre andel med metforminbehandling hos patienter med kort diabetesduration kunde utläsas (Tabell 4), dock ej statistiskt signifikant. $P=0,07$ (χ^2 -test)

Tabell 4. Metforminbehandling relaterad till duration.

Diabetesduration	Behandlas med metformin	Annan/ingen behandling	Totalt
< 10 år	67 (61 %)	43 (39 %)	110 (100 %)
≥ 10 år	47 (48 %)	51 (52 %)	98 (100 %)
Totalt	114 (55 %)	94 (45 %)	208 (100 %)

Diskussion

Syftet med studien var att belysa förskrivningen av metformin som en del i behandling av diabetes mellitus typ 2 på Vårdcentralen Gnesta. Resultaten visade att 24 procent av de inkluderade patienterna (av 208 patienter) hade nått önskvärd behandlingsdos om 2 g/dygn eller mer. Av de som fick metforminbehandling uppnådde 43% måldosen 2 g/dygn eller mer (av 114 patienter). Man kunde inte finna några liknande publicerade studier i tillgängliga vetenskapliga källor där behandling med metformin gjorts. Enligt en studie som gjorts i Sörmland (10) visade sig att 13 % av metforminbehandlade patienterna uppnådde Läkemedelsverkets rekommenderade måldos av metformin på 2g per dygn. Vår studie visade att de patienter som inte uppnådde dosering 2g/dygn, kan antas visa på outnyttjad behandlingspotential. Den vanligaste orsaken till att inte metformin används i full utsträckning var förekomst av biverkningar samt att patienterna var välreglerade på kost. Det är intressant att notera att andelen män var större än andelen kvinnor som fick behandling med metformin. Detta skulle kunna bero på att fler kvinnor än män fick magbiverkningar eller var bättre reglerade med enbart kostbehandling. Gällande ålderskillnader visade det sig att det var statistiskt signifikant fler patienter under 75 års ålder som fick metformin jämfört med äldre. Detta är inte så konstigt då kan det tänkas att äldre har fler kontraindikationer till metforminbehandling såsom njursvikt.

Enligt en tidigare studie (11) orsaken till dålig följsamhet var dålig patient information om sjukdomen. En del hade missförstått instruktioner från läkare och apotekare. Negativa bieffekter kan vara också en anledning till dålig följsamhet. Detta noterades också i den aktuella Gnestastudien. Trots bra patientkontinuitet dokumenterad i journalanteckningar, visade det sig att ett fåtal patienter valde att inte behandlas. Medan en del patienter har missat läkar/sjuksköterskebesök, inte svarat på kallelse, telefon och inte förnyat recept eller flyttat till annat ort som kunde förklaras med dålig följsamhet. I en tidigare studie (11) sågs att en del patienter inte har förstått ändamålet med behandlingen och tog medicinen på fel tid (11). Majoriteten av patienter med dålig följsamhet var de som glömde att ta medicinen. Andra faktorer såsom polyfarmaci och att de var för upptagna med annat gjorde att en del ej tog sina mediciner. Man har försökt hitta en strategi för att förebygga t ex mot glömska i "reminders pillboxes"(11).

En av studiens svagheter kan vara att några patienter med diabetesdiagnos kan ha missats, om de inte blev registrerade i NDR. Dessutom ingick bara hälften av alla på vårdcentralen NDR-registrerade patienter i denna studie. En annan svaghet är också att bara receptförskrivning har mätts, och därmed kan man inte veta säkert att patienten verkligen tagit det ordinerade läkemedlet.

Studiens styrka var det relativt stora urvalet av patienter och att samma journalsystem använts. Kontinuitet mellan personal och patient gör att data blir säkrare. Det var en relativt liten risk att missa patienter i NDR-registret.

Resultatet visar på att det behövs fortsatta studier om patienters upplevelse av sin metforminbehandling och eventuella biverkningar. På Gnesta Vårdcentral brukar man dela ut mallar med information till patienter med nydebuterad typ 2 om syftet med metforminbehandling och eventuella medicinbiverkningar. Det kanske skulle fungera bättre att bifoga kompletterande frågeformulär om hur patienten tar sina mediciner, vilka tider och

andra eventuella läkemedel? Skulle "reminders pillboxes" kunna fungera som hjälp till våra diabetespatienter? Eventuellt kan man försöka att minska metformindosen till patienter som har maxdos från 3g till 2 g och följa upp med mätning av den metabola kontrollen, för att se om dosminskningen leder till någon skillnad i biverkningsfrekvens.

Slutsats

Trots att metformin bör vara grundbehandling för de flesta patienter med typ 2-diabetes så var det endast 24% som uppnådde dosen 2g/dygn eller mer och 32% hade en dos under 2g/dygn. Av de som står på metformin uppnår ändå 43% (49 av 114 patienter) måldosen 2g/dygn eller mer. Den vanligaste orsaken till metforminutsättning var gastrointestinala biverkningar. Användning av metformin borde kunna förbättras avsevärt, även om det finns både kontraindikationer och andra orsaker till att måldos inte alltid uppnås.

Referenser

1. Berne C, Fritz T. Diabetes mellitus. In: Örtqvist P, redaktör. Läkemedelsboken. (citerad 2016-05-04). Hämtad från: www.lakemedelsboken.se
2. Waly MI, Essa MM, Ali A, Al-Shuaibi YM, Al-Farsi YM. The global burden of type 2 diabetes: a review. Int J Biol Med Res. 2010; 1(4): 326-329.
3. Agardh, C. & Berne, C. (2010). Diabetes. (4e uppl.) Stockholm: Liber.
4. Läkemedelsverket. Medical products agency. Läkemedelsbehandling vid typ 2 diabetes. Rekommendationer från workshop 2009. (Citerad 2016-05-04). Hämtad från <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Diabetes/>
5. Praktisk Medicin. 2015 Three Doctors Förlag, Orrevik 255, 45196 Uddevalla.
6. Jarab AS, Almrayar R, Alqudah S, Thehairat E, Mukattash TL, Khmour M, Pinto S. Predictors of non-adherence to pharmacotherapy in patients with type 2 diabetes. Int J Clin Pharm 2014 Aug;36(4):725-33.
7. Leung S, Mattman A, Synder F, Kassam R. Metformin induces reductions in plasma cobalamin and haptocorrin bound cobalamin levels in elderly diabetic patients. Clinical biochemistry 2010 June;43(9):759-760.
8. Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, Woodward M, Boundy K, Ellis KA, Bush AI, Faux NG, Martins R, Szoek C, Rowe C, Watters DA; AIBL Investigators. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with Metformin. Diabetes Care. 2013 Oct;36(10):2981-7.
9. Bannister CA 1, Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Halcox JP, Scherthaner G, Mukherjee J, Currie CJ. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with Metformin or sulphonylurea monotherapy

and matched, non-diabetic controls. Diabetes Obes Metab 2014 Nov;16(11):1165-73.

10. Steffens J. När vi måldos för metforminbehandling av Diabetes mellitus typ-2 på Vår Vårdcentral i Katrineholm? (Journalstudie på Vår Vårdcentral i Katrineholm under perioden 2013-04-01 till 2014-04-01). (Citerad 2016-05-04) Hämtad från:
<http://www.landstingetsormland.se/extra-ingang/Jobba-hos-oss/Jobba-hos-oss/ST-lakare/For-dig-som-gor-ST/Primarvard/Utbildning/FoU/>
11. Lee WY, Leung PY. Glycemic control and medication compliance in diabetic patients in a pharmacist-managed clinic in Hong Kong. Am J Health-Syst Pharm 2003; 60:2593-6