



UMEÅ UNIVERSITET

An abstract, colorful background image with swirling patterns in shades of blue, green, and orange, resembling a microscopic view or a natural phenomenon.

Jämförelse av den viktminskande effekten och biverkningar av Orlistat och Liraglutid vid behandling av fetma

Linnea Westling

Examensarbete, 15 hp

Receptarieprogrammet, 180 hp

Rapporten godkänd: VT 2018

Handledare: Martin Burman, Examinator: Anders Öhman

Introduktion

Idag är övervikt och fetma vanligt förekommande i hela världen. De orsakar inte bara försämrad livskvalité, självkänsla och psykisk hälsa, utan de påverkar även oss negativt fysiskt. Förekomsten av övervikt och fetma ökar och ses hos allt yngre individer. Övervikt och fetma leder till ökade risker för hjärt-och kärlsjukdomar, diabetes typ 2, cancer, förslitningsskador på leder, vilket genererar ökade vård- och samhällskostnader. Denna litteraturstudie jämför effekten på viktminskning av 2 substanser, Orlistat och Liraglutid. Orlistat är en inhibitor av gastrointestinala och pankreatiska lipaser och minskar därmed fettupptaget från födan med upp till 30%. Liraglutid är en analog till inkretinhormonet GLP-1, glukagonlik peptid 1 som reglerar aptit och hungerkänslor i hjärnan.

Metod

I denna litteraturstudie inkluderades studier som var randomiserade, dubbelblindade och placebokontrollerade och undersökte den viktminskande effekten av substanserna på överviktiga deltagare. Nio studier refereras och uppfyller inklusionskriterierna med undantag för studie 4 som jämför Orlistats effekt mot Sibutramin. Nollhypotesen hos samtliga studier är att det inte finns några signifikanta skillnader mellan kontroll- och försöksgrupperna. Databasen pubmed användes för sökningar på fritext som *Efficacy on weight loss, Orlistat, Liraglutid, over weight, obesity, placebo controlled, clinical trials*.

Syfte

Syftet med denna litteraturstudie är att jämföra effekt och biverkningar av Liraglutid och Orlistat vid farmakologisk behandling av fetma. Följande frågeställningar behandlas: Hur skiljer sig Orlistat och Liraglutid i verkningsmekanism? Vilken av substanserna Orlistat och Liraglutid gav störst viktnedgång? Hur ser biverkningsprofilen ut för Orlistat och Liraglutid?

Resultat

I alla studier tilldelades deltagarna en lågkaloridiet och uppmanades till fysisk aktivitet. I samtliga studier (förutom studie 4) sågs signifikanta skillnader i viktminskning jämfört med placebo för båda substanserna. I studierna 1,2,3,5 undersöktes Orlistats effekt mot placebo och viktminskningen var signifikant större hos de Orlistatbehandlade deltagarna. Orlistatdeltagarna gick i genomsnitt ned 2,5-4,2 kg mer än placebogrupperna. I studie 6-9 undersöktes Liraglutids effekt jämfört med placebo. Liraglutidgrupperna gick ned 5,8-5,9 kg mer än placebogrupperna. Studie 6 jämförde Orlistat, Liraglutid och placebo med varandra. Liraglutidgruppen gick ned 3,9 kg mer än Orlistat ($P < 0,001$). I alla studier rapporterades biverkningar från både undersöksgrupperna och kontrollgrupperna. Hos de Orlistatbehandlade varierade det från 50-94% av deltagarna som någon gång under studien rapporterat biverkningar. Av de Liraglutidbehandlade var det från 80,3-95,7% av deltagarna som någon gång upplevt en biverkning. De mest förekommande biverkningarna hos båda behandlingarna var gastrointestinala, såsom illamående, förstoppning, diarré, kräkning, oljig avföring och fläckar i underkläder.

Diskussion & Slutsats

Studierna visar att substanserna ger en statistiskt signifikant större viktminskning än placebo. Resultatet av dessa studier visar att Liraglutid, 3,0 mg per dag ger en signifikant större minskning än Orlistat 120 mg ($P > 0,001$). Efter sammanställning av studiernas resultat dras slutsatsen att Liraglutid har en större effekt på viktminskning än Orlistat tillsammans med lågkaloridiet. Viktminskningen hos alla de undersökta försökspersonerna är blygsam och den kliniska relevansen av effekten är oklar. Skillnaden i viktminskning mellan försökspersonerna är signifikant, men inte stor. Som mest sågs en skillnad på 5,9 kg vilket sannolikt inte är tillräckligt att räknas som klinisk relevant.

BMI, övervikt, Liraglutid, Orlistat, viktminskning

ORDLISTA

BMI: Body Mass Index, ett mått för att definiera kroppsvikt. Beräknar kilogram per kvadratmeter kroppslängd. (kg/m²)

GLP-1 : Glukagonlik peptid 1

Lågkalori diet: diet med lägre antal kalorier än det dagliga behovet

Eukalori diet: diet med antal kalorier i balans med dagliga behovet

HbA₁C: mått på hur blodglukosnivåerna legat under de senaste 2-3 månaderna

PCOS : Poly Cystic Ovary Syndrom, sjukdom med hormonella och metabola rubbningar, med icke sällan övervikt som sjukdomssymtom

ANCOVA: Analysis of Covariance, statistisk analysmetod som används för att analysera skillnader i en viss variabel mellan gruppmedlemmar

Innehållsförteckning

1. Introduktion	s.6
2. Syfte	s.7
2.1 Frågeställningar	s.7
3. Metod	s.7
4. Resultat	s.8
4.1 Clinical Efficacy of Orlistat Therapy in Overweight and Obese Patients With Insulin-Treated Type 2 Diabetes (14)	s.8
4.2 Cholesterol lowering effect of dietary weight loss and orlistat treatment efficacy and limitations (15)	s.10
4.3 Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients (17)	s.11
4.4 Metabolic and Inflammatory changes with orlistat and sibutramine treatment in Obese Malaysian subjects (19)	s.14
4.5 Effect of orlistat on weight loss, hormonal and metabolic profiles in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial (21)	s.15
4.6 Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide (23)	s.16
4.7 Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study (25)	s.19
4.8 Improvements in health-related quality of life with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in weight management (26)	s.20
4.9 A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management (27)	s.21
4.10 Sammanställning av resultat	s.23
5. Diskussion	s.23
6. Slutsats	s.25
7. Tack	s.25
8. Referenser	s.26

1. Introduktion

Övervikt är idag ett växande samhällsproblem i världen och anses vara ett folkhälsoproblem och allt fler och yngre individer insjuknar i fetma. Det orsakar försämrade livskvalité, ökade risker att drabbas av följdsjukdomar, ökat vårdbehov, samhällskostnader och komplikationer som kan leda till för tidig död. För att definiera övervikt används ett mått på kroppsmassa i kilogram, per meter kroppslängd. Måttet kallas för *Body Mass Index* (BMI). Med hjälp av BMI kan graden av övervikt bedömas. Måttet tar inte hänsyn till muskelmassa, ålder eller kön. För barn måste åldern medräknas (1,2). För vuxna gäller BMI ≥ 25 kg/m² definieras som överviktiga och BMI ≥ 30 kg/m² lider utav fetma. Enligt WHO var år 2016, 39% av världens vuxna befolkning överviktiga och 13% lider av fetma. Prevalensen av övervikt och fetma hos barn och unga vuxna ökar dramatiskt och år 2016 var över 340 miljoner överviktiga eller feta (2). I Sverige var år 2016, hela 51% av den vuxna befolkningen överviktig eller hade fetma (3).

Övervikt beror hos de flesta på olämplig, energirik mat och bristande motion (3). Det är en komplex sjukdom som också innefattar ärftlighet, miljö och det socioekonomiska arvet (4).

Hur kroppen lagrar fett är ärftligt. Bukfett och fett som lagras kring inre organ, är det som associeras med ökad sjukdomsrisk och verkar vara kopplade till vissa specifika genregioner (5). En kvot mellan höftmått och midjemått används som ett mått på bukfetma. Regleringen av insulin, det centrala nervsystemets aptit- och hungerreglering och fettomsättning spelar även en viktig roll i utvecklingen utav fetma (6).

Förändring av livsstil och matvanor är det primära och kan vara utmanande. Tillsammans med reducerat kaloriintag och ökad motion kan tilläggsbehandling vara indicerat för att minska risken för följdsjukdomar, funktionshinder och vårdkostnader (7). Varifrån energiintaget intas är inte relevant, då det handlar om att förbruka den energi som intagits. Personer som äter fiberrik kost och mycket grönsaker ofta löper mindre risk att bli överviktiga. Energiinnehållet i födan är troligen en förklaring till det. Barn som är överviktiga under sin uppväxt löper större risk för att fortsätta vara överviktig som vuxen. Det är därför viktigt att ge sina barn hälsosam kost. Övervikt är vanligare i lågavlönade och lågutbildade familjer (8).

Fetma påverkar inre organs fysiologiska funktion och därmed dess farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper att absorbera och distribuera läkemedel. Det skapar en stor individuell skillnad i dessa parametrar och dosanpassningen till individer försvåras (9).

Hos personer med fetma ökar risken att drabbas av hjärt- och kärlsjukdomar, viss typ av cancer, ledsjukdomar och förslitningsskador på leder samt diabetes typ 2. En viktminskning på 5-10% av kroppsvikten minskar risken drastiskt. Det är därför viktigt att gå ned i vikt och det finns behov av viktreducerande läkemedel mot övervikt (2,7).

I hjärnan regleras hungerkänslor och aptit. Transmittorn som reglerar detta kallas glukagonlik peptid 1, (GLP-1). Vårt kroppsegna GLP-1 minskar aptiten och ökar mättnadskänsla, de förlångsammare även magtömningen. Liraglutid är en analog till detta inkretinhormon. Det naturliga GLP-1 har en kort halveringstid på ca 1-2 minuter, medans Liraglutid har en betydligt längre halveringstid och effekt på ca 13 timmar (10). Liraglutid är även godkänd för indikationen diabetes typ 2 då det stimulerar Beta-celler i bukspottskörteln. Det leder till öka insulinutsöndring och reducerad glukagonutsöndring och påverkar på så sätt blodglukosnivåerna. I djurstudier har man sett att Liraglutid lett till minskat födointag och vikt nedgång (10,11). Som viktreducerandemedel finns Saxenda och det administreras subkutant. Dosen titreras upp till 3,0 mg och biotillgängligheten är som mest 55% och exponeringen av substansen är lägre hos individer med en stor startvikt. I tidigare studier har inte individer med kroppsvikt över 234 kg kontrollerats. Indikationen för Saxenda är BMI ≥ 30 kg / m² eller BMI ≥ 27 kg/m² och en riskfaktor kopplad till övervikt (11).

Ett annat läkemedel med godkänd indikation för viktreducering är Orlistat. Det minskar fettupptaget från tarmen genom att specifikt hämma gastrointestinala och pankreatiska lipaser, som spjälkar fett till upptagbar storlek. Lipas bildas framförallt i bukspottskörteln och frisätts i tarmen. Fettet lämnar istället kroppen oupptaget tillsammans med avföringen. Orlistat minskar kroppens fettupptag upp till 30 % (12).

Orlistat är idag godkänt som perifert verkande antiobesitasmedel, under namnen Orlistat STADA, Beacita och Xenical. Dosen är 120 mg och administreras oralt tillsammans med måltid och en lågkaloridiet. Indikationen är BMI ≥ 30 kg/m² eller BMI ≥ 28 kg/m² med en viktrelaterad komorbiditet. Efter 12 veckors behandling utan viktnedgång >5% av kroppsvikt bör behandlingen avbrytas (13).

2. Syftet med denna litteraturstudie är att jämföra effekt och biverkningar av Liraglutid och Orlistat vid farmakologisk behandling av fetma.

2.1 Följande frågeställningar kommer att behandlas:

- Hur skiljer sig Orlistat och Liraglutid i verkningsmekanism?
- Vilken av substanserna Orlistat och Liraglutid gav störst viktnedgång?
- Hur ser biverkningsprofilen ut för Orlistat och Liraglutid?

3. Metod

Databasen Pubmed användes för att söka studier gällande ämnet. Kvalitetsgranskning gällande relevant innehåll genomfördes och 9 studier valdes ut. Urvalet grundades på sökningar som innehöll ord som *Weight loss, Pharmacotherapy, obesity, Orlistat, Liraglutide, treatment, placebocontrolled*. Inklusionskriterier var att studien var randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad och behandlade överviktiga deltagare med antingen Liraglutid 3,0 mg eller Orlistat 120 mg, för att enklare kunna jämföra resultaten med varandra.

Studier där substanserna jämfördes med varandra var fåtaliga, enbart en studie som var relevant hittades. Det valdes även ut en studie där de jämförde Orlistats effekt jämfört med en annan substans, Sibutramin.

Tabell 1, beskriver hur sökningarna gjordes i databasen pubmed och vilka studier som valdes ut. Alla studier (förutom studie 4 (19)) som valdes ut var randomiserade, placebokontrollerade & dubbelblindade.

Sökord	MesH	Filter	Antal träffar	Referensnr Studie
Orlistat Weight loss	Anti-obesity agents”	Clinical trial Humans, 10 years	51	5, 6
Efficacy of Orlistat in Overweight	”Anti-obesity agents/administration and dosage” OR ”anti-obesity agents/therapeutic use” OR ”Anti-obesity agents/pharmacology”	Clinical trial Humans	97	1,4
Orlistat treatment		Clinical trial Humans	76	2
placebo-		Clinical	81	3

controlled trial of orlistat for weight loss		trial, humans		
Liraglutide Weight loss	Anti-obesity agents”	Clinical trial Humans, 10 years	79	7,9
liraglutide compared with placebo		Clinical trial Humans, 10 years	68	8

I ytterligare sökningar användes sökmotorn Google, där fritext genererade respektive sökträffar: *övervikt, fetma, fetma och ärftlighet och läkemedelsbehandling av fetma.*

Sökorden *Övervikt och fetma* resulterade i artiklar och kapitel från 1177, World Health Organization (WHO), Livsmedelsverket och Folkhälsomyndigheten. Sökning på *fetma och ärftlighet* resulterade i uppslag från Uppsala Universitet, Vetenskapshälsa och en vetenskaplig artikeln : Body weight regulation, socioeconomic status and epigenetic alterations, i tidskriften *Metabolism: Clinical and Experimental*. Sökningen på *Läkemedelsbehandling mot fetma* generade artikeln från Sahlgrenska Universitet. Sökningar i FASS på substansnamnen Liraglutid och Orlistat gjordes.

4. Resultat

4.1 Studie 1

Clinical Efficacy of Orlistat Therapy in Overweight and Obese Patients With Insulin-Treated Type 2 Diabetes (14).

Ettårig studie som undersökte Orlistats effekt på viktminskning hos personer med insulinbehandlad diabetes typ 2. Det var en randomiserad, dubbelblindad placebokontrollerad studie. Deltagarna delades upp i två grupper och behandlades med antingen Orlistat 120 mg, tre gånger dagligen eller med placebo tre gånger dagligen. Båda grupperna tilldelades en lågkaloridiet och uppmanades till måttlig fysisk aktivitet. I studien undersöktes 535 deltagare och grupperna delades in i baserat på HbA1c nivåer, ≤ 10.0 eller ≥ 10.0 %. Efter randomisering fick 266 deltagare Orlistat och 269 patienter placebo. Deltagarna var män och kvinnor i åldrarna 40-65 år och med BMI på 28-40 kg/m². Följande effektparametrar mättes: kroppsvikt, glykemisk kontroll, blodtryck, serumlipider och midjemått.

Patienter utslöts om antidiabetika ändrades under studietiden eller om deltagaren hade någon lever- eller njursjukdom. Läkemedlen togs vid tillsammans med huvudmåltider. För att utvärdera följsamhet räknades antalet kapslar som återlämnades uppföljningsbesöken. Deltagarna ansågs vara följsamma om de tog minst 70% av doserna och de utslöts om följsamheten var mindre än <60%. Den kalorifattiga dieten var väl balanserad, näringsrik och utformad för viktnedgång på ca 0,25-0,5 kg per vecka. Dieten innehöll 30% fett som energikälla. Efter 24 veckor ändrades dieten och antalet kalorier minskades ytterligare med 200 kalorier per dag. Kaloriintaget hade ett minimum på 1200 Kcal/ dygn. Dieten uppföljdes via dagbok som deltagarna förde. Vid varje uppföljningsbesök vägdes deltagarna minst två gånger.

Resultat

Utfallsmått och resultat mättes via förändringar i HbA_{1c} och kroppsvikt. Studiens nollhypotes vad att det inte fanns någon signifikant skillnad i viktminskning eller HbA_{1c}-nivå mellan Orlistat eller placebo.

Det var 137 deltagare som fullföljde studien i Orlistatgruppen (51,5%) och 128 (47,6%) i placebogruppen. Det var fler avhopp på grund utav biverkningar i Orlistatgruppen (13%) än i placebogruppen (8%).

Efter ett år hade gruppen som behandlats med Orlistat en större genomsnittlig viktminskning än gruppen som fått placebo. Orlistatgruppen gick ned $3,76 \pm 0,26$ % av sin startvikt, vilket är en minskning på $3,89 \pm 0,27$ kg av sin vikt från studiestart. Placebogruppen gick ned $1,22 \pm 0,3$ % av sin vikt, vilket är $1,27 \pm 0,28$ kg, ($P < 0,001$). Det var en signifikant större viktminskning hos försökspersoner som administrerat Orlistat än placebo. Hos försökspersonerna som fått Orlistat var det 32,7% av deltagarna gick ned mer än 5 % av sin startvikt och 13,0% i placebogruppen ($P < 0,001$). Det var 10,2% av deltagarna i Orlistatgruppen som gick ned mer än 10% av sin kroppsvikt från studiestart och 3,7% av deltagarna i placebogruppen ($P = 0,001$). Vid studiestart var det inte någon signifikant skillnad i midjemått hos deltagarna mellan grupperna. Efter studien var det en större minskning av midjemåttet hos deltagare som administrerat Orlistat än hos dem som tilldelats placebo. Orlistatgruppen minskade med $5,27 \pm 0,7$ cm och placebogruppen minskade $2,54 \pm 0,4$ cm i midjemått, ($P < 0,0001$).

Biverkningar

Biverkningar från mag-och tarmkanalen var mest rapporterade från både placebobehandlade och de Orlistatbehandlade. Från Orlistatgruppen rapporterade 80% av deltagarna gastrointestinala biverkningar och 62% från placebogruppen ($P < 0,05$). Biverkningarna ansågs vara lindriga till måttliga och övergående. Hos båda behandlingsgrupper sågs reduktioner i fastande blodglukos men en signifikant skillnad mellan grupperna fanns. De reducerade blodglukosvärdena inträffade hos 16,9% av Orlistatgruppen och hos 9,7% av placebogruppen ($P < 0,05$). Behandling mot hypoglykemi krävdes hos 3 deltagare från Orlistatgruppen och hos en från placebogruppen.

Diskussion

Orlistats viktreducerande effekt hos överviktiga med insulinbehandling mot diabetes typ 2 tillsammans med en kalorifattig diet undersöktes och resulterade i en signifikant skillnad i viktminskning hos försöksgrupperna. De som administrerat Orlistat tillsammans med den tilldelade dieten minskade mer i vikt än deltagare som enbart haft en lågkaloridiet och fått placebo. Skillnader i förändringen av kroppsvikt justerades och det fanns fortfarande en signifikant skillnad mellan Orlistatgruppen som minskade med 0,56% och placebogruppen som minskade med 0,32% ($P = 0,04$) (14).

4.2 Studie 2

Cholesterol lowering effect of dietary weight loss and orlistat treatment efficacy and limitations (15).

En 24 veckor lång studie som undersökte Orlistats effekt på sänkning av kolesterol och viktminskning. Studien innefattade 448 deltagare, i åldersspannet 18-70 år. Deltagarna var överviktiga och hade BMI från 28-40 kg/m². Dessa hade även förhöjda kolesterolvärden samt faktorer som ökar risken för kardiovaskulära händelser. Studien startade med en enkelblindad period på 2 veckor med en kalorifattig diet tillsammans med placebo för samtliga deltagare. Viktminskningen i kilogram under dessa två veckor var en stratifieringsfaktor, minskning med ≥ 2 kg eller ≤ 2 kg. Det utnyttjades vid senare randomisering. Ytterligare stratifieringsfaktorer var kardiovaskulära händelser och LDL-kolesterol nivå. Efter de 2 första veckorna randomiserades 384 deltagare in i 2 grupper, en grupp tilldelades placebo (n=192) och en Orlistat 120 mg (n=192). Behandlingen var dubbelblindad och gavs 3 gånger dagligen tillsammans med måltider. Deltagarna fick en lågkaloridiet, med underskott på 600 kalorier och med högst 30% fett som källa för energi.

Vid studiestart, vecka 12 och 24 kontrollerades glukos i blodet och EKG. Var fjärde vecka mättes faktorer som kroppsvikt, blodtryck, puls, blodfetter som LDL, totalt kolesterol, högdensitetlipoprotein (HDL) och kvoten mellan LDL/HDL. Det var 79%, (n=302) av deltagarna som fullföljde behandlingen. Följsamheten beräknades genom antalet kapslar som återlämnades vid studiens slut, om 75% av kapslarna administrerades ansågs det vara följsamhet.

Inklusionskriterier för deltagarna bestod av nivåer av lågdensitetlipoprotein (LDL)-kolesterol tillsammans med kardiovaskulära riskfaktorer. Riskfaktorerna bestod av diabetes typ 2, rökning, hypertoni och onormalt elektrokardiogram. Inkluderande nivåer av LDL-kolesterol i serum var antingen >180 mg/dl och inga andra riskfaktorer för kardiovaskulära händelser. Eller LDL-kolesterol från >160 mg/dl en riskfaktor, eller LDL-kolesterol >130 mg/dl med två eller flera riskfaktorer.

Exklusionskriterier för studien var kranskärlsjukdom, hög triglyceridnivå, utfört operation av mag-tarmkanal för viktminskning, gått ned mer än 4 kg i vikt de 3 månaderna innan studien, ätstörningar, läkemedelsbehandling med antidepressiva, diuretika, beta-blockerare och läkemedel som påverkar vikt och metabolismen av lipider och historik av överdosering utav laxantia.

Resultat

Resultatmättet var viktminskning från andra veckan till studiens slut. Gruppen som tilldelats Orlistat minskade från 95,2 kg \pm 15,3 kg till 87,8 kg \pm 14,9 kg. Vilket är en total genomsnittlig minskning på 7,4 kg. Placebogruppen gick ned från 98 kg \pm 14,9 kg till 93 \pm 14,6 kg, en total genomsnittlig minskning på 4,9 kg ($P < 0,01$). Redan vid fjärde veckan in i studien sågs en signifikant skillnad i viktminskning mellan grupperna och de Orlistatbehandlade deltagarna hade uppnått placebo gruppens totala viktminskning redan efter åttonde veckan. Parametrar hos de olika grupperna och antalet riskfaktorer hos grupperna visas i tabell 2. Av riskfaktorerna var rökning den vanligaste, 43,8% hos placebo och 42,7% hos Orlistat. Näst frekventa riskfaktorn var hypertension, som fanns hos 35,9% av placebo gruppen och 34,9% av Orlistatdeltagarna. Kolesterolnivåerna hos grupperna var likartade och jämförbara vid studiens inledning, sedan efter den fjärde behandlingsveckan sågs en signifikant skillnad mellan behandlingarna

Tabell 2, Tabellen visar fördelningen av parametrar hos deltagarna vid baslinjen (16).

Parameter	Placebo	Orlistat
<i>n</i>	192	192
Kön (Man/Kvinna)	57/135	50/142
Åldersspann (år)	18-69	19-69
Kroppsvikt (kg)	98,0 ± 14,9	95,2±15,3
Längd (cm)	169±0,09	168±0,09
BMI (kg/m ²)	34,2± 3,7	33,5 ± 3,6
Risikfaktor (n)		
0	26	30
1	63	61
2	86	81
3	16	17
4	1	3
Diabetes typ 2	19	15

Biverkningar

Studien redovisade ingen biverkningsprofil av behandlingarna.

Diskussion

Orlistat har visat sig ge en signifikant större viktnedgång tillsammans med lågkaloridiet än enbart diet och den eventuella placeboeffekten. Doserna som använts i studien ger upp till 30% minskat upptag av fett (15).

4.3 Studie 3

Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients (17).

Studien pågick under 2 år och bestod av 743 deltagare med BMI 28-47 kg/m² och deltagarnas genomsnittliga startvikt var 99,8 kg för placebogrupper och 99,1 kg för Orlistatgruppen. Studien startade med en 4 veckors enkelblindad period med en kalorifattig diet med ett dagligt underskott på 600 kalorier. Vidare till den andra, ettåriga dubbelblindade perioden tog sig 688 deltagare. Den innefattade två grupper som båda tilldelats en kalorifattig diet. Den ena gruppen fick Orlistat (n=343) 120 mg, 3 gånger dagligen tillsammans med måltid och den andra placebo (n=340). Därefter fortsatte studien ytterligare ett år med en eukalorisk diet och där behandlingen omfördelats bland deltagarna. De randomiserades i block om 4 och stratifierades utefter viktnedgång under de första 4 veckorna av studien. Antingen en minskning på mer än 2 kg eller under 2 kg. Studien var fortsatt dubbelblindad och följsamheten beräknades genom antalet återlämnade kapslar. Om deltagarna administrerat 75% av kapslarna beräknades de vara följsamma. Till andra året tog sig 273 deltagare från Orlistatgruppen och 253 från placebogrupper och totalt 435 deltagare genomförde hela studien. Av dem som fullföljde studien så var det 102 deltagare som fick placebo båda åren och det var 102 deltagare som första året fick placebo och andra året Orlistat. Det var 117 deltagare som första året fick Orlistat och andra året placebo. Det var 114 deltagare som ordinerats Orlistat båda åren. Studien mätte och utvärderade viktnedgång, förändringar i total kolesterol, LDL-kolesterol, förhållandet mellan HDL och LDL samt insulin och glukosförändringar.

Deltagare som led av diabetes, ätstörningar, högt blodtryck, missbruk av laxermedel, alkohol eller droger samt hade någon allvarlig sjukdom exkluderades från studien. Även deltagare som administrerade lipidpåverkande läkemedel, hade genomgått operation av mag-tarmkanal för viktnedgång eller gått ned mer än 4 kg de senaste 3 månaderna innan studien uteslöts.

Deltagarna tilldelades en lågkaloridiet med ett underskott på 600 kalorier. Dieten innehöll 30% energi från fett och beräknades för varje individ efter deras enskilda metabola hastighet. Det lägsta dagliga kaloriintaget som tilldelats efter de första fyra veckorna var 1200 kcal/dag. Därefter minskades intaget med 300 kcal och det minsta energiintaget förskrivet till 1000 kcal/dag. Deltagarna vägdes varannan vecka de 3 första månaderna därefter en gång i månaden fram tills början av år 2. Deltagarna undersöktes 8 gånger under år 2. Vid varje undersökningstillfälle mättes puls och blodtryck.

Resultat

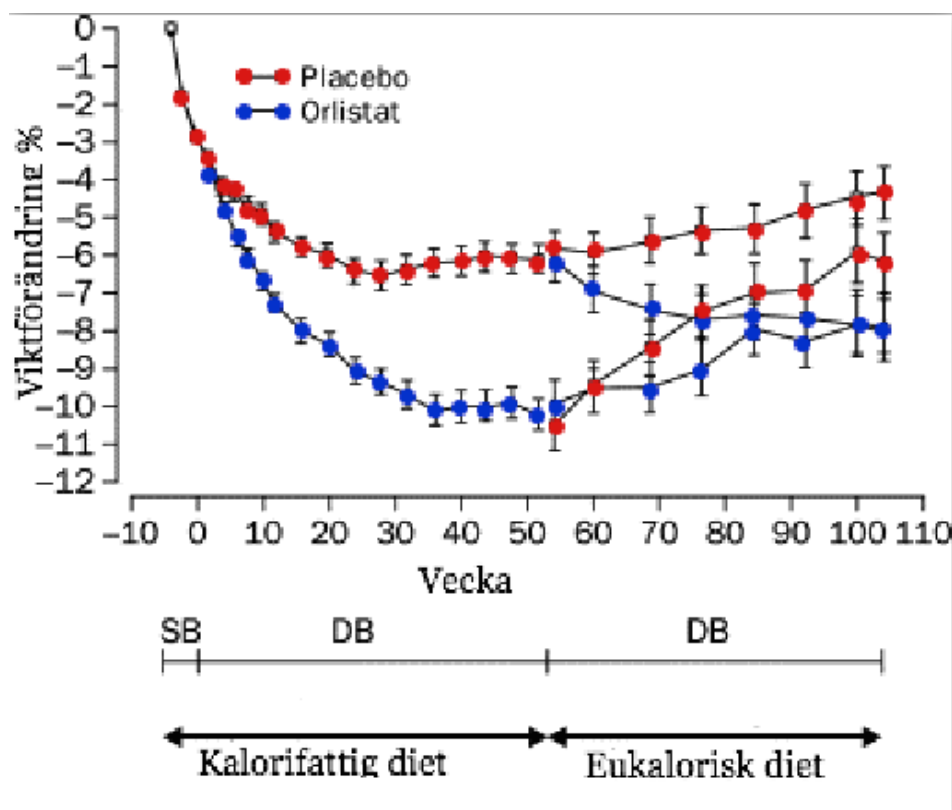
Första året av studien minskade gruppen som fått Orlistat signifikant mer i vikt än dem som fått placebo. Orlistatgruppen gick i genomsnitt ned 10,2% av sin vikt, vilket var 10,3 kg. Placebogruppen gick ned 6,1% av sin startvikt, vilket var 6,1 kg. Skillnaden mellan grupperna var 68% och 3,9 kg ($P < 0,001$).

Den procentuella viktnedgången vid slutet av första året visas i tabell 3.

Tabell 3 visar gruppernas procentuella viktnedgång under studiens första år.

Viktning	Orlistat	Placebo
(%)	(%)	(%)
>20	9,3	2,1
10,1-20,0	29,5	15,6
5,1-10,0	29,7	31,5
0,1-5,0	23,6	32,7
Oförändrad/ökad vikt	7,9	18,2

Efter det andra och sista året av studien behöll 57,1% av deltagarna i Orlistatgruppen, 37,4% av placebogruppen en viktminskning på > 5 % av sin startvikt. Deltagare som tilldelats placebo första året och andra året fick Orlistat, minskade i vikt i genomsnitt 3,6 kg tillsammans med den eukaloriska dieten ($P < 0,001$). För deltagare som första året fick Orlistat och sedan fortsatte med det under andra året var viktuppgången mindre än för dem som bytte till placebo. Skillnaden mellan grupperna var då 2,4 kg ($P < 0,001$). Figur 1 visar viktförändringen hos deltagarna efter omfördelningen av behandlingarna under studietiden.



Figur 1

Figuren visar viktförändringen under första året och vid vecka 52 omfördelades behandlingarna, vissa fortsatte på samma behandling och vissa bytte till placebo eller Orlistat. Deltagarna övergick andra året till eukalorisk diet. SB= enkelblind period DB= dubbelblind period (18).

Biverkningar

Fler biverkningar inträffade hos deltagare som ordinerats Orlistat än placebo under det första året. Den totala frekvensen av rapporterade biverkningar under första året var för Orlistatgruppen 94% av deltagarna och 82% för placebogruppen. Andra året ökade frekvensen av biverkningar hos deltagare som bytt från placebo till Orlistat till 87%. För deltagare som fortsatte med placebo under andra året minskade frekvensen biverkningar till 73%. Även för dem som fortsatt med Orlistat andra året minskade frekvensen biverkningar till 77%. För dem som bytte från Orlistat till placebo var det 79% av deltagarna som fick biverkningar. Vanligaste rapporterade biverkningar var av mild karaktär från mag-och tarmkanalen, varade under korta perioder och oftast i början av behandlingen. Få allvarliga biverkningar rapporterades och de utvärderades och såg inte ut att ha någon koppling till läkemedlet.

Diskussion

Orlistat gav under studien en större viktninskning och förhindrade att deltagarna åter gick upp i vikt vid eukalorisk diet jämfört med placebo. Även deltagarna som ordinerats Orlistat gick upp något i vikt under andra året och det tros bero på ökningen av kalorier i dieten. Viktökningen för dem var mindre än för deltagarna som fortsatte eller bytte till placebo under år 2. Desto mer deltagarna gick ned i vikt under det första året, ju större var återuppgången i vikt under andra året. Viktninskning tillsammans med Orlistat gav förbättringar av lipidkoncentrationer, blodtryck och glykemisk kontroll och därmed förbättringar av riskfaktorer att drabbas utav kardiovaskulära händelser. Orlistat gav en större reduktion av kolesterolkoncentrationerna i plasma än vad enbart viktninskning gav (17).

4.4 Studie 4

Metabolic and Inflammatory changes with orlistat and sibutramine treatment in Obese Malaysian subjects (19).

I den 9 månader långa studien jämfördes 2 substanser med varandra. Orlistats och Sibutramins effekt på metaboliska och inflammatoriska förändringar jämfördes hos deltagare från Malaysia. I Malaysia är övervikt ett stort folkhälsoproblem och hela 44% av befolkningen är överviktiga. I studien ingick 75 överviktiga deltagare som delades in i 2 grupper. De hade BMI ≥ 27 kg/m² och LDL-kolesterol <5 mmol/L, fastande plasmaglukos $<6,1$ mmol/L och åldersspannet var 18-65 år. Deltagare med diabetes, allvarliga sjukdomar, okontrollerad hypertension, psykiska sjukdomar och rökare exkluderades från studien. Den ena gruppen (n=38) fick Orlistat 120 mg 3 gånger per dag och den andra gruppen (n=37) fick 10 mg eller 15 mg Sibutramin. Av dessa var det 48 deltagare som fullföljde studien, 24 stycken i varje grupp. Vid studiestart, sjätte och nionde månaden mättes vikt, BMI, midjemått, procentuellt kroppsfett, bukfett, adioponektin och fastande plasmaglukos (19).

Sibutramin ökar mättnadskänslan genom att hämma återupptaget av transmittorerne serotonin, dopamin och noradrenalin i hjärnan. Sibutramin var godkänd för indikationen BMI ≥ 30 kg/m² eller BMI ≥ 27 kg/m² tillsammans med en riskfaktor relaterad till övervikt (20).

Deltagarna fick instruktioner om motion, kost och träffar med dietister. Följsamhet bedömdes via andel återlämnade kapslar och deltagarna rapporterade biverkningar vid undersökningstillfällena.

Resultat

Efter 9 månaders behandling sågs signifikanta förbättringar av följande parametrar: vikt, BMI, midjemått, andel kroppsfett, plasmaglukos, LDL-kolesterol och total kolesterol. Orlistatgruppen minskade i kroppsvikt från $82,77 \pm 14,48$ kg till $78,15 \pm 13,73$ kg, en genomsnittlig minskning på 4,62 kg och 5,58% av startvikten ($P < 0,001$). I Sibutramingruppen reducerades vikten från $84,53 \pm 12,09$ kg till $80,69 \pm 10,80$ kg, en genomsnittlig minskning på 3,84 kg och 4,54% ($P < 0,001$). I Orlistatgruppen klarade 58,3% av deltagarna att gå ned 5% av sin startvikt efter 9 månader. I Sibutramingruppen minskade 50,0% av deltagarna 5% av sin startvikt.

BMI minskade i genomsnitt med 1,84 kg/m² i Orlistatgruppen och i genomsnitt 1,57 kg/m² hos Sibutramingruppen. Midjemåttet minskade i genomsnitt med 4,54 cm hos Orlistatbehandlade gruppen och med 3,85 cm hos Sibutramin. Andelen kroppsfett förbättrades hos de båda behandlingarna. Det minskade med 1,72% hos Orlistatgruppen och med 1,23% hos Sibutramingruppen.

Vid studiens slut sågs signifikanta förbättringar i kolesterolkoncentration och blodtryck hos gruppen som behandlats med Orlistat. Inga signifikanta förbättringar i blodtryck konstaterades hos gruppen som behandlats med Sibutramin.

Biverkningar

Ingen säkerhetsdata rapporterades under studien.

Diskussion

Vid studiens slut konstaterades att behandling med både Orlistat och Sibutramin gav signifikanta minskningar och förbättringar i kroppsvikt, andel kroppsfett, BMI och midjemått men det fanns inga signifikanta skillnader mellan behandlingarna (19).

4.5 Studie 5

Effect of orlistat on weight loss, hormonal and metabolic profiles in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial (21).

Studien var randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad och pågick i 3 månader. Det var 100 kvinnliga deltagare, diagnostiserade med polycystic ovary syndrome (PCOS) som screenades och de var i åldrarna 19-38 år. De hade BMI > 25 kg/m² och antingen oligomenorré eller menometorrhagia. Av kvinnor i fertil ålder lider 5-10% av PCOS. Sjukdomens symtom är störningar i metabolism, insulinresistens, hormonella störningar, övervikt och fetma. Insulinresistens ger ökad koncentration av insulin som påverkar äggstockarnas funktion. Dessa förändringar gör det även svårare för individerna att gå ned i vikt.

Deltagarna delades in i 2 lika stora grupper om 50 personer i varje, en grupp fick 120 mg Orlistat, 3 gånger per dag och en grupp fick placebo. En individuellt uträknad lågkaloridiet tilldelades deltagarna. Dieten innehöll 30% fett som energikälla och kaloriantalet varierade från 1200-1800 kalorier/dag mellan deltagarna. Deltagarna uppmuntrades till motion och att gå i minst 30 min/dag. Vid studiens start och vid studiens slut mättes parametrarna BMI, vikt och midjemått. Mätningar av parametrar som insulin, fastande glukos, HDL, LDL och triglycerider utfördes. Motionsdagböcker fördes av deltagarna och följsamheten till träning utvärderades vara 77% i placebogruppen och 74,8% i Orlistatgruppen.

Resultat

Vid studiens slut sågs viktninskning hos båda grupper. I placebogruppen minskade deltagarna i genomsnitt med 1,76 kg, vilket är 2,27% av sin vikt. Startvikten för placebogruppen var 80,91 ± 4,23 kg och minskade till 79,15 ± 4,51 kg vid studiens slut. I Orlistatgruppen minskade deltagarna i genomsnitt 6,37% av sin startvikt, alltså 5,25 kg och viktförändringen var 81,5 ± 4,04 kg till 76,25 ± 4,3 kg. Skillnaden mellan gruppernas viktninskning var signifikant (P<0,01).

Förändringar i undersökta mätvariabler ses i tabell 2.

Tabell 4 visar förändringar från baslinje till studiens slut i båda behandlingsgrupper (22).

Mätvariabel	Orlistat	Orlistat	Placebo	Placebo	Jämförelse mellan grupperna
	Startvärde	Slutvärde	Startvärde	Slutvärde	
Triglycerid (mg/dl)	157,09 ± 11,70	128,34 ± 16,52	159,97 ± 11,52	158,98 ± 11,93	P<0,01
BMI (kg/m²)	29,01 ± 2,09	27,16 ± 1,93	28,60 ± 4,2	28,57 ± 1,90	P<0,01
LDL (mg/dl)	96,47 ± 5,11	71,18 ± 2,34	102,83 ± 6,90	99,63 ± 5,80	P<0,01
HDL (mg/dl)	48,75 ± 2,37	54,13 ± 2,32	48,30 ± 2,36	49,23 ± 1,47	P<0,01
Fastande blodglukos (mg/dl)	107,61 ± 4,44	107,05 ± 4,24	106,070 ± 4,40	106,35 ± 4,24	P=0,62
Fastande insulin (µu/ml)	17,24 ± 6,49	17,20 ± 6,72	17,49 ± 6,83	17,34 ± 7,27	P=0,97

Biverkningar

Närmare 50% av deltagarna i Orlistatgruppen rapporterade att de någon gång under studien upplevt någon biverkning. Biverkningarna var framförallt gastrointestinala, där diarré och oljig avföring var mest frekventa. I placebogruppen upplevde 22% av deltagarna biverkningar, såsom huvudvärk, yrsel, diarré eller förstoppning. Det var ingen som avslutade studien med biverkning som orsak.

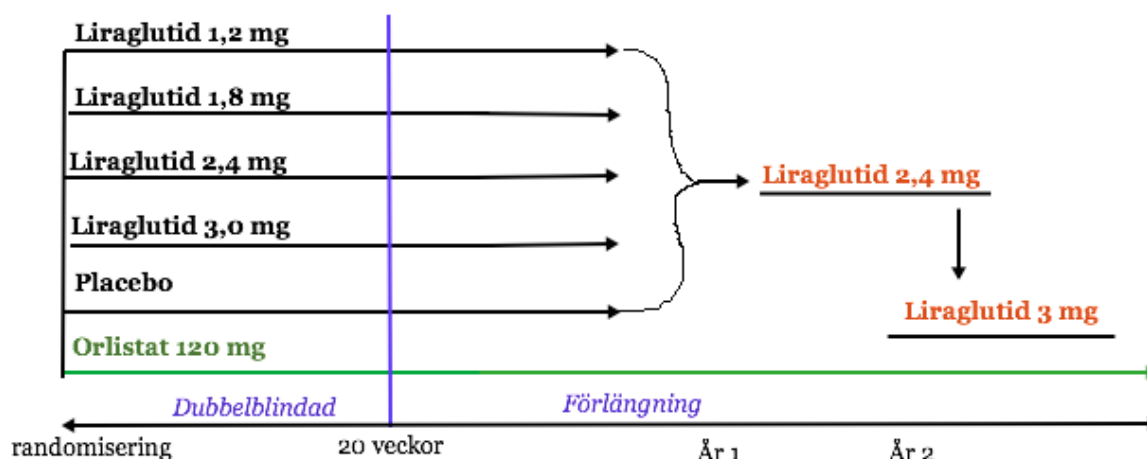
Diskussion

I studien gav Orlistat en större viktninskning hos deltagarna än placebo. Orlistat bedöms vara mer effektiv i sin förmåga att reducera kroppsvikt tillsammans med lågkaloridiet jämfört med placebo (21).

Studie 6

4.6 Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide (23).

Studien var randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad i 20 veckor med en 2 års förlängning. Studien undersöker säkerhet, tolerans, fortsatt viktninskning och bibehållen vikt vid behandling med Liraglutid under 2 år. Det var 564 vuxna deltagare med BMI 30-40 kg/m² med fastande serumglukos <7 mmol/l. Deltagare med diabetes typ 1 och 2, läkemedelsframkallad fetma, tidigare kirurgi av mag-och tarmkanal för viktninskning, användning av viktninskande läkemedel, allvarliga sjukdomar var exkluderade från studien. I förlängningen av studien startade 398 deltagare och 268 av dem fullföljde den 2-åriga delen. Deltagarna delades in i grupper och ordinerades olika doser av Liraglutid, som administrerades subkutant en gång dagligen. Det var 95 deltagare som fick 1,2 mg, 90 deltagare fick 1,8 mg, 93 deltagare fick 2,4 mg och 93 fick 3 mg. Injektionerna gavs på kvällen och man började med dosen 0,6 mg och den ökades succesivt veckovis. En grupp på 95 deltagare fick Orlistat 120 mg 3 gånger dagligen, tillsammans med måltid. 98 deltagare fick placebo i form av subkutan injektion i 4 olika volymer som motsvarar Liraglutid doserna. Efter 20 veckor av studien kunde deltagarna välja att fortsätta behandlingen ett år. Placebogruppen samt Liraglutidgrupperna fick då Liraglutid 2,4 mg och efter ytterligare ett år bytte de till 3,0 mg Liraglutid. Figur 2 visar omfördelningen av doser under studien. Dosbytet baserades på resultatet från 20 veckors studien eftersom de doserna visat sig ge störst effekt. Orlistatgruppen fortsatte att administrera det som tidigare.



Figur 2

Omfördelning av doserna av Liraglutid under studiens gång. Vid ettårs förlängningen övergick samtliga Liraglutidgrupper och placebo till Liraglutid 2,4 mg. Därefter övergick de till Liraglutid 3,0 mg. Orlistatbehandlingen är konstant under hela studien (24).

Vid bytet till 2,4 mg Liraglutid så var studiepersonalen och deltagarna blindade medans statistikerna var oblandade. Deltagarna uppmanades till fysiskt aktivitet och fick en stegräknare. Deltagarna tilldelades en kostplan med lågkaloridiet, där 30% av energikällan fick komma från fett. Deltagarna förde dagbok var tredje dag över deras matintag som sedan utvärderades av dietister. Deltagarna undersöktes veckovis under dosupptrappning av Liraglutid och fortsättningsvis en gång i månaden. Deltagarna vägdes vid varje uppföljningsbesök. Säkerheten bedömdes genom rapporterade biverkningar. Var fjärde vecka fram till vecka 24 mättes lipider, glykemiska faktorer och blodtryck, sedan med längre intervall.

Resultatet och Liraglutids effekt utvärderades genom förändringar i vikt: >5% eller >10% viktminskning från studiestart, midjemått, blodtryck samt riskfaktorer för metaboliskt syndrom och diabetes. Dessa parametrar utgjordes av serumlipider, fastande glukos, glukostolerans.

Resultat

Resultatet utgjordes av viktförändring från deltagarnas startvikt. Analys av kovarians (ANCOVA) användes för att jämföra de olika Liraglutidgrupperna mot placebo och Orlistat efter år 1. Faktorerna vikt, blodtryck, midjemått, lipider, puls, glykemiska parametrar och kardiovaskulära parametrar analyserades med ANCOVA. Det andra året jämfördes doserna 2,4 mg och 3,0 mg mot 120 mg Orlistat. Efter det första året hade grupperna som behandlats med Liraglutid en signifikant större viktminskning jämfört med gruppen som administrerat placebo. Resultatet visas i tabell 5. Placebogruppen och Liraglutid 1,2 mg, 1,8 mg övergick till att behandlas med Liraglutid 2,4 mg eftersom de högre doserna sågs vara mest effektiva. Mellan vecka 70-96 gick deltagarna över till att behandlas med Liraglutid 3,0 mg. Det var en flytande övergång i takt med godkännanden från etiska kommittén. Därför redovisas Liraglutid 2,4 mg och 3,0 mg som en sammanslagen grupp under år 2. Gruppen jämfördes med Orlistat.

Tabell 5 visar viktminskning och minskning i midjemått hos de olika behandlingarna under hela studietiden. Under år 1 jämförs de olika Liraglutiddoserna med placebo och Orlistat. Under år 2 jämförs Liraglutid mot Orlistat.

	Placebo	Orlistat	Liraglutid 1,2 mg	Liraglutid 1,8 mg	Liraglutid 2,4 mg	Liraglutid 3,0 mg	Liraglutid 2,4/ 3,0 mg
Viktninskning (kg)							
År 1	-2	-3,9	-3,8	-5,4 *	-6,1**^	-7,8 **#	----
År 2	----	-2,3''	----	----	----	----	-5,3 ''
Minskning i midjemått (cm)							
År 1	-3	-5,6	-4,5	-5,2	-6,5 *	-7,8 **	----
År 2	----	-4,5	----	----	----	----	-6,2

*= P<0,001 vs placebo, **= P≤0,0001, ^=P<0,05 vs Orlistat, #= P≤0,0001, ''= P<0,001

Resultatet redovisas som andelen deltagare med viktnedgång på mer än 5 % av startvikten och mer än 10% för respektive år. Första året gick 28% av deltagarna i placebogruppen ned mer än 5% av startvikten. 44% av Orlistatgruppen gick ned mer än 5%, 43% av Liraglutid 1,2 mg (P=0,02), 51% av Liraglutid 1,8 mg (P≤0,001 jämfört mot placebo), 53% av Liraglutid 2,4 mg (P≤0,001 jämfört mot placebo), och 73% av Liraglutid 3,0 mg (P≤0,001 jämfört mot placebo, P<0,001 jämfört med Orlistat).

En viktnedgång ≥10% av startvikten under första året uppnåddes av 10% av deltagarna i placebogruppen, i Orlistatgruppen 14% av deltagarna, 17% av Liraglutid 1,2 mg, 26% av Liraglutid 1,8 mg (P<0,01). 27% av Liraglutid 2,4 mg gick ned ≥10 % (P<0,01) och 37% av Liraglutid 3,0 mg (P≤0,001 mot placebo, P<0,001 mot Orlistat). Det andra året var det 29% av Orlistatgruppen och 52% av Liraglutid 2,4 mg/3 mg kombinerade gruppen som gick ned mer än 5% av startvikten (P<0,001). 16 % av deltagarna i Orlistatgruppen gick ned mer än 10% av startvikten och 26% av den kombinerade gruppen 2,4 mg/ 3,0 mg Liraglutid (P=0,04).

Biverkningar

De flesta biverkningar var milda och av övergående karaktär. Totalt var det 51 personer som avbröt studien på grund utav biverkningar. Varav 15 personer av dessa administrerat Liraglutid. Allvarliga biverkningar som ledde till avhopp drabbade sammanlagt 4 deltagare i Liraglutidgrupper. Det rapporterades flest biverkningar från deltagare som fick de högre doserna av Liraglutid. Allra flest biverkningar, 95,7 % av gruppen som administrerade 3,0 mg Liraglutid upplevde någon biverkning. I placebogruppen rapporterades biverkningar från 88,8% av deltagarna. I gruppen med lägst dos Liraglutid, 1,2 mg, rapporterades 92,6% av deltagarna någon biverkning. Hos gruppen med Liraglutid 1,8 mg, var det 93,3% som drabbades av någon biverkning och 94,6% av gruppen med Liraglutid 2,4 mg. I Orlistatgruppen var det 93,7% som rapporterades biverkningar. I gruppen som fick Liraglutid 3,0 mg var 77,4% av biverkningarna från mag-och tarmkanalen. I Orlistatgruppen kom 63,2% av biverkningarna därifrån. De gastrointestinala biverkningarna bestod framförallt av illamående, förstoppning, magsmärta, diarré och kräkningar. Illamående var den mest rapporterade biverkningen och det fanns ingen signifikant skillnad mellan könen (P=0,49). I gruppen som administrerade 3,0 mg Liraglutid var viktninskning större hos de deltagare som upplevde illamående och kräkning än för dem som inte upplevde de biverkningarna. För deltagarna som inte upplevde illamående och kräkning (n=43) var den genomsnittliga viktninskningen under första året 7,1 kg. De hade dock en större viktninskning än placebogruppen (P=0,0001) och Orlistatgruppen (P=0,04). Deltagarna som fick Liraglutid 3,0 mg och upplevde illamående och kräkning (n=49), var den genomsnittliga viktninskningen 10,0 kg, (P= 0,02) (23).

Diskussion

Viktnedgången under första året var signifikant större hos grupperna som behandlades med Liraglutid 1,8 mg, 2,4 mg och 3 mg jämfört med placebo. Det är en signifikant skillnad mellan grupperna som fick Liraglutid 2,4 mg, 3,0 mg och placebo med avseende på midjemåttet. Det var en större genomsnittlig minskning i midjemåttet hos dem som fick Liraglutid. Under andra året var viktnedgången signifikant större hos den kombinerade Liraglutidgruppen än Orlistat. Det sågs ingen skillnad för viktnedgång hos de olika könen. De deltagare som första året fått 3,0 mg Liraglutid och sedan fick Liraglutid 2,4 mg/ 3,0 mg under andra året fortsatte att gå ned i vikt och nästan 70 % av deltagarna bibehöll sin tidigare minskning på mer än 5%.

4.7 Studie 7

Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study (25).

Studien undersöker Liraglutids kapacitet på fortsatt viktnedgång efter lågkaloridiet inducerad viktnedgång. Studien var randomiserad, dubbelblindad och placebokontrollerad. Den varade under 56 veckor och två grupper studerades. Studien började med en inskrivningsperiod och lågkaloridiet. Dieten som tilldelades deltagarna innehöll 1200-1400 kalorier/dag. Perioden varierade mellan 4-12 veckor och de gick vidare till randomisering när de gått ned mer än 5% av sin startvikt. Studiens deltagare var vuxna med BMI över 30 kg/m² eller 27 kg/m² med ytterliga sjukdomstillstånd, såsom dyslipidemi eller högt blodtryck. Vilket användes som strata vid randomisering. Effektparametrar i studien var procentuell genomsnittlig viktnedgång totalt, andelen deltagare som bibehöll viktnedgången på >5% efter inskrivningsperioden och andelen deltagare som gick ned >5% av sin kroppsvikt efter randomisering. Deltagarna fick rådgivning om kost och motion under studien. Deltagare exkluderades om de hade fastande glukosvärden över 7 mmol/L, tidigare behandling med viktpåverkande preparat, viktnedgående kirurgi, psykisk ohälsa, allvarliga sjukdomar som bukspottskörtelinflammation eller grav depression. Det var 422 deltagare som gick vidare till randomisering och de gick i genomsnitt ned 6 ± 0,9% av sin startvikt under inskrivningsperioden. De antog en diet med underskott på 500 kalorier och 30% av energi från fett efter randomiseringen. De uppmanades till fysisk aktivitet och tilldelades stegräknare. Dietisten träffade deltagarna varannan vecka och telefonsamtal varannan vecka för att säkerställa följsamhet hos deltagarna. Deltagarna som uppnådde viktnedgången delades in i 2 grupper. I en grupp fick 212 individer Liraglutid 3,0 mg och i den andra gruppen fick 210 individer placebo. Dosen Liraglutid titrerades upp under en månads tid. Preparaten injicerades subkutant i form av en Flexpen i överarmen. Under första månaden besöktes och konsulterades deltagarna en gång i veckan och sedan en gång i månaden.

Resultat

Under inskrivningsperioden minskade deltagarna som gick ned mer än 5% av sin startvikt i genomsnitt 6,3 ± 1,6 kg. Även andra parametrar minskade och förbättrades under inskrivningsperioden hos båda grupper, såsom BMI, midjemått, fastande plasmaglukos, totalt kolesterol, LDL, triglycerider och hjärtfrekvens.

Av de 212 deltagarna i Liraglutidgruppen hoppade 53 deltagare av studien innan dess slut och 64 stycken i placebogruppen. Vid studiens start hade 71 deltagare i Liraglutidgruppen högt blodtryck och 61 stycken i placebogruppen. Något fler i placebogruppen led av dyslipidemi, 65 stycken och 59 i Liraglutidgruppen.

Efter 56 veckor hade Liraglutidgruppen en viktnedgång på 6,2%, 6,0 kg av sin startvikt medan placebogruppen minskade i genomsnitt 0,2%, 0,1 kg av sin vikt (P<0,0001). Det var 50,5% av deltagarna i Liraglutidgruppen och 21,8% av deltagarna i placebogruppen som gick ned >5% av sin startvikt (P<0,0001). Efter

inskrivningsperiodens viktninskning på >5% av sin startvikt, var det 81,4% av deltagarna i Liraglutidgruppen och 48,9% i placebogrupper som bibehöll viktninskningen under studietiden ($P < 0,0001$). I liraglutidgruppen gick 26,1% av deltagarna ned >10% av sin startvikt och 6,3% av deltagarna i placebogrupper, det var en signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna ($P < 0,0001$). Midjemåttet minskade signifikant mer hos deltagarna som administrerat Liraglutid än hos dem som fått placebo. Minskningen var 4,7 cm för Liraglutidgruppen och 1,2 cm hos placebogrupper ($P < 0,0001$). Förändring av BMI sågs enbart i Liraglutidgruppen, en minskning med 2,1 kg/m² ($P < 0,0001$).

En efterföljande period på 12 veckor utan substanser gjordes för att utvärdera bibehållen viktninskning efter behandling. Skillnaden mellan grupperna var signifikant. Liraglutidgruppen behöll en viktninskning på 4,1% från randomiseringsvikten medan placebogrupper ökade 0,3% av randomiseringsvikten ($P < 0,0001$).

Biverkningar

Under behandlingen rapporterade 88,6% av deltagarna i placebogrupper att de upplevt någon biverkning under studien. I liraglutidgruppen rapporterade 91,5 % av deltagarna desamma. Av biverkningarna var 73,6% gastrointestinala hos Liraglutidgruppen och 45,2% hos placebogrupper. Till gastrointestinala biverkningar hörde diarré, förstoppning, illamående, kräkning, dyspepsi, magvärk och flatulens. I Liraglutidgruppen rapporterade 11 deltagare att de upplevde symtom på hypoglykemi och 5 deltagare i placebogrupper, dock gjordes inga blodsockermätningar under de tillfällena så det rapporterades som biverkningar.

Diskussion

Studien visade att Liraglutid verkar vara en tolererbar substans med milda och övergående biverkningar. Flest biverkningar var gastrointestinala och var också orsak till att flera avslutade studien. Liraglutid visade en större kapacitet än placebo att bibehålla vikten som uppnåddes under lågkaloriperioden. Liraglutid tros inte ha någon klinisk påverkan på lipidkoncentrationer utan effekten kan eventuellt härledas till kalorifattig diet och viktninskning. Förbättringar i systoliskt blodtryck kan kopplas till den ytterligare viktninskningen som Liraglutid åstadkom i jämförelse med placebo (25).

4.8 Studie 8

Improvements in health-related quality of life with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in weight management (26).

Studien undersökte effekten av Liraglutid 3,0 mg att förbättra livskvalité genom viktkontroll jämfört med placebo. Studien pågick under 56 veckor, den var randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad. 3731 deltagare startade studien och 2487 tilldelades Liraglutid 3,0 mg och 1244 deltagare fick placebo. Dosen Liraglutid startade på 0,6 mg och titrerades upp med 0,6 mg veckovis. Försökspersonerna hade BMI ≥ 30 kg/m² eller BMI ≥ 27 kg/m² tillsammans med riskfaktorer som högt blodtryck eller dyslipidemi. Om försökspersonerna hade diabetes typ 2 exkluderades de. De tilldelades en lågkaloridiet med 500 kaloriers underskott samt ett träningsprogram på 150 minuter i veckan. För att utvärdera livskvalité, hälsoaspekter och viktens påverkan användes 2 frågeformulär. Till den ena bedömningen, viktens påverkan på livskvalité (VLK), hörde frågor om självkänsla, fysisk kapacitet, arbete, allmänhetens påverkan och sexliv. Den andra delen utvärderade psykisk hälsostatus och fysisk hälsostatus. Frågeformulären fylldes i vid studiestart, efter halva studien och vid slutet. Resultaten angavs i poängskalor där höga poäng var god hälsostatus. Resultaten redovisades genom viktninskning hos de olika frågeformulären.

Resultat

Enligt de poängskalor som försökspersonerna utvärderade hälsoparametrarna med, sågs större förbättring hos Liraglutidgruppen i alla ovannämnda parametrar. Störst förbättring med Liraglutid var fysisk kapacitet ($P < 0,0001$). Deltagarna som minskade mest i vikt i båda grupperna, visade även bättre resultat i hälsorelaterad livskvalité och fysisk hälsostatus. Mönstret följde dock inte den psykiska hälsostatusen. I Liraglutidgruppen som utvärderats med VLK, redovisades viktminskning tillsammans med förändringar i livskvalité. Förbättringar i poäng följde proportionerna av viktminskning. De som gick ned mest i vikt, hade högre poäng i livskvalitéskalan. I Liraglutidgruppen redovisades 1890 försökspersoner. Där minskade 7% av deltagarna sin vikt med $< 0\%$. 28% av deltagarna uppnådde 0-4,9% viktminskning, 30% gick ned 5-9,9% av sin vikt och 19% av deltagarna gick ned 10-14,9%. Det var 15% av deltagarna gick ned $\geq 15\%$ av sin vikt. I placebogruppen fullföljde 886 studien och 35% av deltagare minskade med $< 0\%$ i vikt. Det var 37% av deltagarna som minskade med 0-4,9%, 17% som minskade 5-9,9% och 7% av deltagarna som minskade med 10-14,9%. 4% av deltagarna gick ned $\geq 15\%$ av sin startvikt. Där följde viktminskning och förbättringar i livskvalité likande mönster.

Biverkningar

Ingen säkerhetsdata rapporterades under studien.

Diskussion

Studien visar att Liraglutidbehandling tillsammans med fysisk aktivitet och diet signifikant förbättrar livskvalité jämfört med placebo hos personer som lider övervikt eller fetma. Studien visade även att enbart viktminskning gav förbättringar livskvalité oavsett behandling. Liraglutid gav störst förbättring i fysisk kapacitet och självkänsla. Liraglutidgruppen minskade mer i vikt och hälsoaspekterna förbättrades troligen ännu mer på grund utav det (26).

4.9 Studie 9

A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management (27).

Studien pågick under 56 veckor, undersökte Liraglutids viktminskande effekt på 3731 personer. Deltagarna hade BMI ≥ 30 eller ≥ 27 kg/m² och antingen hypertension eller dyslipidemi. Personer med diabetes typ 2 exkluderades från studien. Deltagarna konsulterades angående diet och motion varje månad. De tilldelades en diet med underskott på 500 kalorier. Deltagarna uppmanades till ökad fysisk aktivitet. Liraglutid 3,0 mg tilldelades 2487 deltagare och 1244 fick placebo. Vid studiestart stratifierades deltagarna på BMI under eller över 30 kg/m² och närvaro av prediabetes. Efter 56 veckor av studien, förlängdes den med 12 veckor för att utvärdera fortsatt effekt och säkerhet. Gruppen som inte hade prediabetes delades in i 2 lika stora grupper för att sedan antingen byta till placebo eller fortsätta med Liraglutid. Placebogruppen fortsatte med placebo. Deltagarna undersöktes varannan vecka fram till vecka 8, där de senare undersöktes månadsvis fram till vecka 44. Därefter undersöktes de mer frekvent. Effektparametrar i studien var viktminskning $\geq 5\%$, $> 10\%$ av startvikten, BMI, midjemått, glykemiska parametrar och hälsorelaterad livskvalité.

I Liraglutidgruppen fullföljde 1789 deltagare studien och 801 i placebogruppen. Av dem som avbröt studien var det fler i Liraglutidgruppen (247 stycken = 9,9%) som hoppade av på grund utav biverkningar än i placebogruppen (47 stycken = 3,8%). Medans det var färre som avslutade i Liraglutidgruppen än placebogruppen på grund utav avsaknad av effekt. I Liraglutidgruppen minskade i genomsnitt deltagarna med $8,4 \pm 7,3$ kg vilket är $8,0 \pm 6,7\%$ av sin startvikt. Placebogruppen minskade med $2,8 \pm 6,5$ kg, som är $2,6 \pm 5,7\%$ av sin vikt. I Liraglutidgruppen var viktminskningen oberoende av prediabetes. Totalt sett var det 92% av alla deltagare i Liraglutid gruppen som minskade i vikt och 65% i placebogruppen. Det var 63,2% av deltagarna i Liraglutidgruppen och 27,1% av

placebogruppen som gick ned $\geq 5\%$ av sin vikt ($P < 0,0001$). En viktninskning på $> 10\%$ uppnådde 33,1% i Liraglutidgruppen och 10,6% i placebogruppen ($P < 0,001$). 14,4% i Liraglutidgruppen gick ned $> 15\%$ och 3,5% i placebogruppen ($P < 0,001$). BMI minskade signifikant mer hos Liraglutiddeltagarna än placebo. De minskade med $3 \pm 2,6$ kg/m² och placebogruppen med $1,0 \pm 2,3$ kg/m² ($P < 0,001$). Midjemåttet minskade med $8,2 \pm 7,3$ cm hos Liraglutiddeltagarna och med $3,9 \pm 6,6$ cm hos placebodeltagarna ($P < 0,001$). Studien analyserade genomsnittlig viktninskning hos deltagarna uppdelade utefter deras BMI. Resultatet visade att de deltagare med lägst och högst BMI hade minst viktninskning. De med BMI 27-29,9 kg/m² minskade 7,4 kg, BMI 30-34,9 kg/m² med 7,46 kg, BMI 35-39,9 kg/m² med 9,26 kg och BMI ≥ 40 kg/m² minskade med 7,4 kg ($P = 0,054$). Det var minst antal deltagare i BMI 27-29,9 kg/m² och flest i BMI ≥ 40 kg/m².

Biverkningar

I Liraglutidgruppen rapporterade 80,3% av deltagarna någon biverkning under studien och 63,3% av placebogruppen. Mest frekventa biverkningen i Liraglutidbehandlingen var illamående, diarré, förstoppning och kräkning. I placebogruppen var den mest rapporterade biverkningen förkylning, övre luftvägsinfektion och illamående. Biverkningarna var milda och av lindrig till måttlig grad.

Diskussion

Studien bekräftar tidigare studiers resultat, att Liraglutid tillsammans med diet och fysisk aktivitet ger en signifikant större viktninskning än placebo hos personer utan diabetes 2. Det var ingen signifikant skillnad av effekten av behandlingen med Liraglutid hos deltagare med eller utan prediabetes. Så länge behandlingen fortgick bibehölls viktninskningen hos Liraglutiddeltagarna. Metabola och kardiovaskulära riskfaktorer som buk fett, midjemått, blodtryck och serumlipider är kopplade till övervikt och förbättringar i dessa riskfaktorer observerades. Den kliniska betydelsen av förändringarna är dock oklar. Det stora antalet deltagare, blindade och placebokontrollerade designen minskar risken för bias och stärker resultatets säkerhet(27).

4,10 Sammanställning av resultat

Tabell 6, sammanfattar samtliga studiernas resultat i viktninskning, undersökt substans, design, antal deltagare, studielängd och ger en lättgenomskådlig överblick.

Studie, publ. (År)	Studietid (veckor)	Antal deltagare	Substans	Resultat viktninskning (kg)	Resultat viktninskning placebo (kg)	Δ skillnad viktninskning (kg) försök-kontrollgrupp
1, 2002	52	535	Orlistat placebo	-3,89	1,27	2,62
2, 2004	24	384	Orlistat placebo	-7,4	-4,9	2,5
3, 1998	104	743	Orlistat placebo	-10,3	-6,1	4,2
4, 2017	36	75	Orlistat Sibutramin	-4,62	- 3,84 (Sibutramin)	0,78
5, 2015	12	100	Orlistat placebo	-5,25	-1,76	3,49
6, 2011	124	564	Liraglutid (1,2-3,0 mg)	-7,8 (Liraglutid 3,0 mg)	- 2,0	Lir-orl 3,9
			Orlistat	-3,9 (Orlistat)		Lir-pla 5,8
			Placebo			Orl-pla 1,9
7, 2013	56	422	Liraglutid placebo	-6	-0,1	5,9
8, 2016	56	2776	Liraglutid placebo	30%*	17%*	
9, 2015	56	2590	Liraglutid placebo	-8,4	-2,8	5,8

*= viktne gång 5-9,9% av startvikten. Studie 8 redovisar resultatet procentuellt, andelen deltagare som minskade * i vikt. Lir= Liraglutid, Orl= Orlistat, pla= placebo

5. Diskussion

Eftersom övervikt och fetma är ett växande folkhälsoproblem som har negativ påverkan på hälsa, vore det relevant att hitta en farmakologisk behandling som reducerar vikt och hälsorisker.. Det viktigaste är dock att förändra sin livsstil till ett mer hållbart och sunt leverne. Hos överviktiga och feta individer är det viktigt att gå ned i vikt för att minska de ökade hälsorisker som fetma och övervikt medför.

Studiernas randomiserade och dubbelblindade design minskar risken för bias av resultatet. Kontrollgrupper med placebo har stärkt resultatets säkerhet, för att utesluta att viktninskningen enbart berodde på lågkaloridiet. En svaghet ses i studie 4 (19), där Orlistats effekt jämförts mot Sibutramin. Om studien varit placebokontrollerad hade det varit möjligt att uttala sig om substansernas effekt berodde på dieten eller inte. Det behövs fler studier som jämför substansernas effekt mot varandra hos deltagare som utför samma fysiska aktivitet och tilldelas samma eukaloriska diet för att bäst kunna jämföra deras effekter. Den fysiska aktiviteten och följsamheten till diet är två primära faktorer som kan ha en stor påverkan på viktninskning. Dessa faktorer kan ha varierat märkbart hos deltagarna både mellan och inom studierna.

Följsamheten till behandling, diet och fysiskt aktivitet bedöms via antal återlämnade kapslar, dagböcker förda av försökspersonerna, vilket ger en bristande tillförlitlighet då det är problematiskt att avgöra om dessa är utförda sanningsenligt.

- Hur skiljer sig Orlistat och Liraglutid i verkningsmekanism?

Orlistat och Liraglutid fungerar på olika sätt och de ger båda i enlighet med de refererade studierna signifikant viktreduktion jämfört med placebo. Orlistat fungerar som en hämmare av fettupptaget från tarmen och minskat upptaget upp till 30%. Medans Liraglutid reducerar energiintaget genom att minska aptit och hungerkänslor i hjärnan samt att det långsamgör magtömningen. I studie 9 (27) ser man att deltagare med lägst och högst BMI fått minst resultat i viktminskning. Det var minst andel deltagare i BMI 27-29,9 kg/m² och flest i BMI > 40 kg/m². Antalet deltagare i gruppen med lägst BMI kan ha påverkat resultatet. Medans det var flest i gruppen med högst BMI, vilket tyder på att Liraglutid sannolikt inte har lika stor effekt på deltagare med BMI >40 kg/m². Det skulle eventuellt kunna bero på att övervikten är kopplad till ett sjukligt förhållande till mat och rubbningar i aptit- och hungerreglerande systemet i hjärnan och därför inte ger en tillräcklig effekt. Substansernas verkningsmekanism skiljer sig åt tillvida att Orlistat endast hämmar fettupptaget och inte påverkar intaget av socker, som i många fall är orsaken till övervikt och fetma. Liraglutid har troligen en större påverkan och hämmar begäret av socker och snabb energi. Detta kan vara en anledning till att Liraglutid gett en större effekt på viktnedgång hos överviktiga och feta patienter.

- Vilken av substanserna Orlistat och Liraglutid gav störst viktnedgång?

Om man jämför dessa studiers viktnedgång mellan försök- och kontrollgrupp så har de i studie 6 (23),7 (25) och studie 9 (27), som undersöker Liraglutid fått störst skillnad mellan behandlingsgrupperna. Tabell 6 redovisar skillnaderna i viktminskning mellan grupperna. Dessa studier visar att Liraglutid ger större viktnedgång än Orlistat, vilket förstärks av studie 6 (23), som beskriver att det är en statistiskt signifikant skillnad mellan Liraglutid 3,0 mg och Orlistat ($P < 0,001$). Det som är gemensamt för dessa 3 studier med bäst resultat jämfört mot placebo är att de är långa studier, 56 veckor upp mot 2 år. En för kort studietid kan ge ett felaktigt resultat då känsligheten för andra påverkande faktorer får en större roll. I de 3 studierna har inte deltagarna någon form utav diabetes.

I studie 1 (14) och 2 (15) har vissa av deltagarna diabetes och i de studierna har skillnaden mellan grupperna varit mindre än för dem utan diabetes. Eventuellt kan sjukdomen diabetes påverka substansernas förmåga att gå ned i vikt på grund utav sjukdomens förändring av insulin och blodglukosnivåer. I studie 5 (21) är deltagarna diagnostiserade med sjukdomen PCOS, som påverkar metabolism, insulin och glykemisk kontroll. Studien valdes ut för att undersöka om effekten av Orlistat ser annorlunda ut hos försökspersoner med störningar i hormonsystem och i metabolismen. Deltagarna i studie 5 (21) är yngre än deltagarna i resterande studier, vilket troligen beror på att de enbart undersökte kvinnor i fertil ålder. Sjukdomen PCOS och dess sjukdomsrelaterade metabola rubbning ser inte ut att ha påverkat Orlistats viktminskande effekt, då skillnaden mellan försök- och kontrollgrupp inte skiljer sig från de andra Orlistat-undersökande studiernas resultat.

Studie 6 (23) är den enda studien som jämför Orlistat och Liraglutid med varandra där deltagarna har fått samma kost- och motion konsultationer. Den gör det enklare att jämföra substansernas resultat med varandra. Följsamhet till diet och den fysiska motionen är sådant som kan komma att påverka resultatet åt ett felaktigt håll. Studie 3 (17) har tilldelat deltagarna en diet med lägre dagligt energiinnehåll än de andra studierna som undersöker Orlistat. Vilket sannolikt är anledningen till deras större viktnedgång i både försöks- och kontrollgrupp.

I studierna har deltagarna tilldelades en diet och uppmanats till fysisk aktivitet och viktnedgång ses även i placebogrupperna, om dock inte lika stor som i försöksgruppen. Dieter och den fysiska aktiviteten kan skilja sig stort mellan studierna och därför kan

resultaten av studierna vara svåra att jämföra med varandra, därför är jag valt att jämföra studiernas resultat med skillnader mellan försök- och kontrollgrupp. I utvärderingen av följsamhet till behandling, fysisk aktivitet och diet ses en svaghet, eftersom den bedömdes via dagböcker som försökspersonerna förde. Tillförlitligheten av den metoden är låg. Ytterligare studier som undersöker mer jämställda deltagare med avseende på sjukdomsbild och BMI behövs. Samt att diet, fysisk aktivitet bör kontrolleras mer noggrant under studien, då dessa faktorer har en stor påverkan på resultatet.

- Hur ser biverkningsprofilen ut för Orlistat och Liraglutid?

Biverkningar av båda substanserna ser ut att vara frekventa, dosberoende och övergående eftersom de förekommer som oftast i början av studierna. Både i försök- och kontrollgrupperna rapporterades stora procentuella andelar av deltagarna biverkningar. Det kan sannolikt bero på försöksgruppernas bakomliggande sjukdomsbild med övervikt och fetma. I de undersökta studierna rapporteras biverkningar i liknande och stora andelar för substanserna, gemensamt för dem är att flest kommer från mag- och tarmkanalen och innefattar illamående, kräkning, diarré, förstoppning och buksmärter. I studie 6 (23), kan man se att biverkningarna sannolikt är dosberoende för Liraglutid, då flest biverkningar rapporterades i grupperna med högst doser. Liraglutid gav större viktneidgång men också något fler rapporterade gastrointestinala biverkningar jämfört med Orlistat, vilket kan bero på att Liraglutid har större effekt. I studie 6 (23) ses även att deltagare som ordinerats Liraglutid och fått gastrointestinala biverkningar gått ned mer i vikt än dem som inte fått biverkningarna. Det kan bero på att de individer som gått ned mer i vikt också uppnår en högre biotillgängligheten av substansen. De med störst viktneidgång har också fått flest biverkningar.

Vid en jämförelse mellan de som behandlats med Orlistat och Liraglutid var de fler försökspersoner i Orlistatgruppen som rapporterade diarré som biverkan än i Liraglutidgruppen medan fler i Liraglutidgruppen rapporterade förstoppning. Denna skillnad kan sannolikt härledas till deras olika farmakodynamiska egenskaper. Liraglutid långsamt gör magtömningen, vilket sannolikt är orsaken till förstoppning och Orlistat ökar andelen upptaget fett och det gör avföringen lösare.

6. Slutsats

Liraglutid och Orlistat ger båda en signifikant viktminskning jämfört med placebo. Efter genomgång av ingående studier kan slutsatsen dras att Liraglutid 3,0 mg ger en större viktminskning än Orlistat 120 mg vid behandling av fetma. Det är dock en blygsam viktminskning för båda substanserna och det är oklart om effekten är tillräcklig för att den skulle ha en klinisk relevans. Båda substanserna har under dessa studier gett biverkningar i framförallt mag- och tarmkanalen, hos en majoritet av försökspersonerna, vilket bör vägas mot nyttan av den viktminskande effekten av substanserna vid övervägande av insättning av behandling mot fetma.

7. Tack

Jag vill tacka min handledare Martin Burman för sitt engagemang, tålamod, professionella och snabba feedback och stöd under arbetets gång. Jag vill även tacka min familj, men framförallt min mamma Ulrika, som alltid ställt upp för mig.

8.Referenser

- 1) Brydolf J. Övervikt och fetma hos vuxna. 1177.se. Inera AB, Sveriges landsting och regioner. Hämtat från: <https://www.1177.se/Gavleborg/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Fetma/se> , [uppdaterad: 2018-05-08, citerad: 2018-03-23]
- 2) Obesity and overweight. World Health Organization, WHO.int, Hämtat från: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, [uppdaterad 2017-10, citerad 2018-03-23]
- 3) Övervikt och fetma. Folkhälsomyndigheten.se Hämtat från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/folkhalsans-utveckling/levnadsvanor/overvikt-och-fetma/> [uppdaterad 2018-03-09, citerad 2018-03-23]
- 4) Weihrauch-Blüher S, Richter M, Staeger MS. Body weight regulation, socioeconomic status and epigenetic alterations. *Metabolism*. 2018-08; 85 :109-115
- 5) Liedholm S. Nya rön om fetma kan förklara ärftlighet för sjukdom. Vetenskapshälsa.se Hämtat från: <http://www.vetenskaphalsa.se/nya-ron-om-fetma-kan-forklara-arftlighet-for-sjukdom/> [uppdaterad 2015-02-13, citerad 2018-03-26]
- 6) Koffmar L. Genetiken bakom fetma kartlagd. Uppsala Universitet, uu.se, Hämtat från: <http://www.uu.se/nyheter-press/nyheter/artikel/?id=4162&typ=> [uppdaterad 2015-02-11, citerad 2018-03-26]
- 7) Astrup A, Carraro R, Finan N, Harper A, Kunesova M, Lean MEJ, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2012; 36: 843-854
- 8) Övervikt och fetma. Livsmedelsverket.se Hämtat från: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/sjukdomar-allergier-och-halsa/overvikt-och-fetma> [uppdaterad 2018-01-04, citerad 2018-03-26]
- 9) De Hoogd S, Smit C, Knibbe CAJ, Brüggemann RJM. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018-02; 14 (3) : 275-285
- 10) Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutid in treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009-11; 374 (9701): 1606-1616
- 11) Saxenda. Fass.se. Läkemedelsindustriföreningen, LIF. Hämtat från: <http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20140128000026#pharmacodynamic> [uppdaterad 2017-06, citerad 2018-03-30-27]
- 12) Läkemedelsbehandling vid fetma. Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Hämtad från: <https://www.sahlgrenska.se/w/l/lakemedelsbehandling-vid-fetma/> [uppdaterad 2018-04-22, citerad 2018-04-27]
- 13) Orlistat. Fass.se Läkemedelsindustriföreningen, LIF. Hämtad från: <http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20090723000047> [uppdaterad 2016-06-10, citerad 2018-03-30-27]

- 14) Kelley D. E, Bray G. A, Pi-Sunyer X, Klein S, Hill J, Miles J, et al. Clinical Efficacy of Orlistat Therapy in Overweight and Obese Patients With Insulin-Treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. Jun 2002-06; 25(6): 1033-1041
- 15) Erdmann J, Lippi F, Klose G, Schusdziarra V. Cholesterol lowering effect of dietary weight loss and orlistat treatment efficacy and limitations. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004-06;19 (11): 1173-1179
- 16) Tabell 2. [omarbetad 2018-03-30]: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2004.01966.x>
- 17) Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar H, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet*. 1998-07-18; 352 (9123):167-172
- 18) Figur 1. [omarbetad 2018-04-02]: <https://www-sciencedirect-com.proxy.ub.umu.se/science/article/pii/S0140673697115094>
- 19) Al-Tahami B.A.M, Al-safi Ismail A, Sanip Z, Yusoff Z, Shihabudin M, Singh Pall Singh T. et al. Metabolic and Inflammatory Changes with Orlistat and Sibutramine Treatment in Obese Malaysian Subjects. *J Nippon Med Sch*. 2017; 84 (3):125-132
- 20) Reductil (sibutramin)- tvåårsuppföljning. Läkemedelsverket. LV. Hämtad från <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER---2003/Reductil-sibutramin---tvaarsuppfoljning/> [uppdaterad 2003-11-24, citerad 2018-05-28]
- 21) Moini A, Kanani M, Kashani L, Hosseini R, Hosseini L. Effect of orlistat on weight loss, hormonal and metabolic profiles in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Endocrine*. 2015-05; 49 (1): 286-289.
- 22) Tabell 4. [omarbetad 2018-04-06]: <https://link-springer-com.proxy.ub.umu.se/article/10.1007/s12020-014-0426-4>
- 23) Astrup A, Carraro R, Finan N, Harper A, Kunesova M, Lean M E J, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes*. 2011-04-04; 36: 843-854
- 24) Figur 2. [omarbetad 2018-04-15]: <https://www-nature-com.proxy.ub.umu.se/articles/ijo2011158>
- 25) Wadden T A, Hollander P, Klein S, Niswender K, V Woo, Hale P M et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes*. 2013-07; 37: 1443-1451
- 26) Kolotkin R L, Fujioka K, Wolden M L, Brett J H, Bjorner J B. Improvements in health-related quality of life with Liraglutid 3,0 mg compares with placebo in weight management. *Clin Obes*. 2016-05-19; 6(4):233-242
- 27) Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, Controlled Trial of 3,0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015-07; 373(1):11-22

Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap
Umeå Universitet
901 87 Umeå
www.umu.se