

Vad är effekten på viktning av
behandling med liraglutide jämfört med
livsstilsintervention för patienter med
obesitas utan diabetes typ 2?



Författare:

Andreea Szatmari ST-läkare
Medpro Clinic Stavre Vårdcentral

Rapport 2024:16

FoUII-centrum Fyrbodal

Rapport 2024:16

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/283044>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
FoUII-centrum Fyrbodal

Handledare:

Karin Mossberg, docent,
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Maria Eriksson, med.dr,
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Sammanfattning

Denna litteraturstudie syftar till att undersöka effekten av behandling med liraglutide på viktnedgång jämfört med livsstilsintervention för patienter med obesitas utan diabetes typ 2. Fetma är en kronisk komplex sjukdom som leder till ökad risk för samsjuklighet, påverkar livskvalitet negativt och är orsak till förlorade friska levnadsår. I behandlingsriktlinjerna när enbart livsstilsförändringar inte gett önskat resultat kan läkemedel för viktkontroll kombineras. I denna litteraturstudie ingår fyra randomiserade kontrollerade studier och två prospektiva studier, där man undersöker effekten på viktnedgång med liraglutide och livstilsintervention. Studierna visade positiva resultat på viktnedgång under behandlingen med liraglutide eller livstilsintervention med större effekt när dessa kombinerades och behandlingen monitorerades. Det är dock svårt att dra några slutsatser kring långsiktiga effekter på viktnedgång och det behövs flera studier. Litteraturstudien utfördes inte systematisk, därför skall man tolka resultat med försiktighet.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

Denna litteraturstudie undersökte effekten på viktnedgång av behandlingen med liraglutide jämfört med livstilsintervention. Studien visade positiva resultat dock behövs fler studier för att undersöka långsiktiga effekter. Litteraturstudien utfördes inte systematiskt därför skall resultaten tolkas med försiktighet.

Nyckelord

liraglutide, weight management, weight loss, diet, physical activity, lifestyle modification.

Innehållsförteckning

Introduktion	1
Syfte	2
Metod	2
Resultat	2
Diskussion.....	5
Konklusion/slutsats	7
Referenser	8

Introduktion

Övervikt och fetma definieras som onormal eller överdriven fettansamling som påverkar hälsan och livskvaliteten negativ. Ett BMI ≥ 25 anses vara övervikt och ≥ 30 är fetma eller obesitas (1). Vid högt BMI ökar risken för många sjukdomar bland annat typ 2-diabetes, hjärt-kärlsjukdom, cancer, njursjukdomar, muskel- och skelettsjukdomar, neurologiska sjukdomar, kroniska respiratoriska sjukdomar, sjukdomar i matsmältningsorganen men även social stigmatisering och dess konsekvenser (6). Övervikten är ett tillstånd som kan öka risken att utveckla fetma. Fetma, eller obesitas, är en komplex kronisk sjukdom som ofta kräver långsiktig behandling och uppföljning (2). Under 2019 ca 5 miljoner dödsfall i icke-smittsamma sjukdomar orsakades av högre än optimalt BMI. Globalt, från 1990 till 2022, har andelen vuxna med fetma mer än fördubblats (från 7 % till 16 %) (1). Utifrån Folkhälsoenkäten 2018 och 2020 ca 1,3 miljoner ungdomar och vuxna har obesitas (BMI ≥ 30) i Sverige, detta motsvarar 16 procent av befolkningen i åldern 16–84 år med obesitas (3, 4). Risken för sjukdom vid högt BMI kan minskas genom livsstilsinterventioner för att modifiera hälsobeteenden såsom kost och fysisk aktivitet. Syftet är att reducera energiintaget och öka utgifterna och därmed inducera viktminskning (8, 9). Förändringen av levnadsvanor under kontinuerlig stöd av kvalificerad vårdpersonal ses vara grunden i behandlingen vid övervikt och fetma. Läkemedel kan användas som hjälpmedel för viktkontroll. I vissa fall kan obesitaskirurgi vara indicerat (6, 7). Utifrån socialstyrelsen rekommendation skulle samtal med rådgivning samt skriftligt ordination på fysisk aktivitet ingå i motionsrekommendationer. Många olika viktminskningsdieter finns och dessa ger resultat på kort sikt, men utmaningen är att de är svåra att följas under lång tid och risken när man slutar är att man går upp i vikt. Det är viktigt att hitta en kost som ger positiva resultat på viktminskningen och samtidigt håller den samt man kan leva med den resten av livet. VLED (Very Low Energy Diet, 450-600 kcal/dag) eller LED (Low Energy Diet, ca 800-1200 kcal/dag) är dieter som man har sett positiv effekt på vikt nedgång vid individer med BMI ≥ 30 . Rekommendationer är att om dessa dieter används mer än 3 veckor skall de följas upp inom vården och ingå i ett långsiktigt behandlingsprogram (9). Liraglutid är en glukagonlike peptid-1 (GLP-1)-receptoragonist som ökar mättnadskänslan och fördröjer tömningen av magsäcken vilket har visat sig ha effekt på vikt nedgång. Victoza som innehåller den aktiva substansen liraglutid har varit godkänt för behandling av vuxna med diabetes mellitus typ 2 sedan 2009. Doseringen 1,2-1,8 mg/dag ger blodglukossänkande effekt vid diabetes men för att uppnå signifikant viktreduktion krävs högre dos liraglutide, 3,0 mg/dag (5).

Liraglutid har visat sig inducera viktminskning hos patienter med fetma och rekommenderas som ett komplement till diet och ökad fysisk aktivitet för viktkontroll men långsiktiga effekter och säkerhetsprofil bör studeras ytterligare.

Syfte

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka vad är effekten på viktnedgång av behandling med liraglutide jämfört med livsstilsintervention för patienter med obesitas utan diabetes typ 2.

Metod

Mellan 25 jan-22 feb 2024 gjordes sökning i PubMed. Syftet var att ta fram sökord för att sedan hitta artiklar i databasen som kunde besvara frågeställningen i litteraturstudie. Sökorden var Obesity AND liraglutide AND ("weight management" OR "weight loss") AND ("behavioral weight control" OR diet OR "physical activity" OR "lifestyle modification"). NCBI filters: Full text, Clinical Study, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, adult: 19+years. Detta resulterade i 50 träffar. Urvalet gjordes utefter rubrikerna och sedan lästes abstrakt på de artiklarna som kunde vara relevanta för studien. Utav de 16 abstrakt som lästes valdes 10 artiklar som var intressanta för studie och lästes i full text. Av dessa bedömdes 6 artiklar relevanta för frågeställningen och inkluderades i studien.

Resultat

I en prospektiv randomiserad pilotstudie som genomfördes i Singapore (10) studerades effekten av viktnedgång med GLP-1 agonist liraglutide jämfört med livsstilsförändringar hos överviktiga vuxna med icke-alkoholrelaterad fettleversjukdom (NAFLD). Total 30 deltagare med ålder mellan 21 och 65 rekryterades mellan 2014-2016. Alla deltagare var normotensiva, utan diabetes med BMI $33,2 \pm 3,6$ kg/m². De randomiserades till ett övervakat program med energibegränsande diet (minskades dagliga energibehovet med 400 kcal/dag) plus måttlig intensitets träning (minst 200 min/vecka) för att inducera ≥ 5 % viktminskning (DE grupp, n =15, 13 män) eller liraglutid 3 mg dagligen (LI grupp, n = 15, alla män) i 26 veckor. Deltagarna i LI gruppen fick endast råd att sluta äta om de utvecklade mättnad men inga specifika kostråd gavs de första 26 veckorna, fysisk aktivitet rekommenderades (ca 150 min/vecka) men monitorerades inte. I slutet av interventionsfasen fick alla

deltagarna rådet att behålla viktnedgången med diet och att utföra måttlig träning i minst 150-200 minuter/vecka, ingen ytterligare kontakt med studiens utredare planerades förrän i slutet av studien (52 veckor). Totalt 3 deltagare hoppade av studien. Efter 26 veckor kunde man se en signifikant och liknande viktnedgång i båda grupperna (DE, -3.5 ± 3.3 kg, $P: 0.006$ vs LI, -3.0 ± 2.2 kg, $P: 0.001$). Vid 52 veckor i LI gruppen såg man signifikant viktuppgång (1.8 ± 2.1 kg, $P: 0.02$) medan i DE gruppen var oförändrad (-0.5 ± 2.8 kg).

I en 56 veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad amerikansk och kanadensisk studie (11) undersöktes effekten av liraglutid för att bibehålla tidigare viktnedgång uppnådd med en lågkaloridiet (LKD). Deltagarna rekryterades mellan oktober 2008 och januari 2009. Deltagare som inkluderades var män och kvinnor i åldern ≥ 18 år, med BMI ≥ 30 kg/m² eller ≥ 27 kg/m² med komorbiditeter av behandlad/obehandlad dyslipidemi och/eller behandlad eller obehandlad hypertoni, utan diabetes, ej tidigare behandling för viktneigung, ej psykisk ohälsa, ej historik av akut/kronisk pankreatit. För att kvalificera sig för randomisering deltagarna behövde förlora ≥ 5 % av initial vikten under 4-12 veckors med LKD. De uppmanades att träna regelbundet (150 minuter/vecka av rask promenad) och fick stegräknare. De randomiserades till 1:1 för att få liraglutid 3 mg en gång dagligen ($n=212$) och placebo ($n=210$). Vid randomisering ordinerades deltagarna en diet med ett underskott om 500 kcal/dag och instruerades att fortsätta den rekommenderade fysiska aktiviteten. Vid vecka 56 tappade liraglutidgruppen ytterligare i vikt jämfört med placebogruppen (genomsnitt 6,2% vs 0,2%, $P < 0,0001$). Signifikant fler i liraglutid än placebobehandlade deltagare bibehöll ≥ 5 % viktnedgång som uppnåddes före randomiseringen (81,4 vs 48,9 %, $p < 0,0001$). Signifikant fler patienter i liraglutidgruppen än i placebogruppen förlorade ≥ 5 % av deras randomiseringsvikt (50,5% vs 21,8%, $P: 0,0001$). Fler patienter i liraglutidgruppen förlorade > 10 % av sin randomiseringsvikt (26,1% vs 6,3 %, $P: 0,0001$). Liraglutidgruppen jämfört med placebo uppnådde en större genomsnittlig absolut viktnedgång (6 kg vs 0,1 kg , $P: 0,0001$).

I en dubbelblindad randomiserad placebokontrollerad studie (12) som genomfördes i 27 länder, studien publicerades 2017, undersökte man förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) under 3 år med liraglutid jämfört med placebo hos deltagare med övervikt eller fetma. Studien inkluderade deltagare med prediabetes, BMI ≥ 30 kg/m² eller ≥ 27 kg/m² och viktrelaterade tillstånd som hypertoni eller dyslipidemi. Totalt 2254 deltagare randomiserades ($n=1505$ liraglutid grupp, $n=749$ placebo grupp). Alla deltagare fick råd att konsumera diet om 500 kcal/dag underskott och träna 150 min/vecka. I vecka 160 totalt av 1175 deltagare i liraglutidgruppen och 580 i placebo gruppen hade HRQoL-data tillgängliga. Bland dessa deltagare observerades viktnedgång på ≥ 15 % i

10,9% av deltagarna i liraglutide gruppen (n=161) och 3,1 % i placebo gruppen (n=23). Större andel i liraglutidgruppen förlorade mellan 10-10,9% i vikt (13,8%, n= 203 vs 6,8%, n=50) eller förlorade 5-9,9% (24,7%, n=363 vs 13,7 %, n=101) av sin kroppsvikt jämfört med placebo gruppen. Viktminskning mellan 0 till < 5 % var i liraglutid gruppen 35,4 % (n=521) respektive placebo 37,3 % (n=275).

I en 16 veckors lång prospektiv, vanlig vårdmiljö, irländsk studie (13) syftade man till att undersöka fettfri massaförlust (FFM) mellan framgångsrika responders på enbart livsstilsförändring jämfört med livsstilsförändring plus liraglutid 3.0 mg. Total 78 patienter inkluderades, BMI > 35 kg/m². 59 patienter inkluderades i gruppen liraglutide plus livsstilsförändring och 19 patienter enbart livsstilsförbättring. Alla deltagare ordinerades en standardiserad kost (kalorirestriktion med tonvikt på högt protein och lågt glykemiskt index matintag, män 1500 kcal/d, kvinnor 1200 kcal/d) och träningsplan (gym och minst 150 min/vecka måttlig till något hård intensitet aerob träning). I denna studie observerade man att deltagare i liraglutidgruppen gick ner mer i vikt jämfört med gruppen i livsstilsförändring (-12.2 kg vs -9,7 kg, P: 0,048) och FFM (-2,3 kg vs -1,5 kg, P:0.06).

I en dubbelblind randomiserad studie (14) genomförd mellan juni 2011 och mars 2013 i 27 länder från Europa, Nordamerika, Sydamerika, Asien, Afrika, Australien syftade man till att utvärdera effektiviteten och säkerheten av 3.0 mg liraglutid/dag som ett komplement till en kalorifattig diet och ökad fysisk aktivitet för viktkontroll hos patienter med övervikt eller obesitas. Total 3731 patienter utan diabetes inkluderades, BMI ≥ 30 kg/m² eller ≥ 27 kg/m², de hade behandlad/obehandlad hypertoni, dyslipidemi. Deltagarna randomiserades 2:1, liraglutide gruppen (n=2487) och placebo (n=1244). Båda grupperna fick rådgivning i livsstilsförändringar (fysiska aktivitet minst 150 min/v och minska det dagliga energiintaget med 500 kcal). Coprimära utfallsmåten var förändringen i kroppsvikt, andelen patienter som tappade minst 5 % och mer än 10 % av deras initiala kroppsvikten. I veckan 56 deltagarna i liraglutide gruppen hade gått ner i vikt i genomsnitt 8.4 ± 7.3 kg jämfört med placebo grupp 2.8 ± 6.5 kg (skillnad på -5.6 kg; 95% CI, -6.0 to -5,1; P<0,001). 63.2% av deltagarna i liraglutidegruppen jämfört med 27.1 % placebogruppen gått ner minst 5% i vikt (P<0,001). 33.1 % i liraglutide- vs 10.6% i placebogruppen gått ner i vikt >10 % (P<0.001). 14.4% i liraglutide- vs 3.5% i placebogruppen gått ner i vikt >15 %.

I en randomiserad, head-to-head placebokontrollerad dansk studie (15) som genomfördes mellan augusti 2016 och november 2019, undersöktes effekten av 1 års behandling med måttlig till kraftig intensitet träningsprogram (150 min/v måttlig intensitet- eller 75 min/v kraftig aerob fysisk aktivitet), liraglutid i en dos på 3,0 mg per dag eller

kombinationen av träning plus liraglutid jämfört med placebo efter viktminskning med lågkaloridiet (800kcal/dag för 8 veckor). Primära utfallsmåttet var förändring i kroppsvikt (i kg) från randomisering till vecka 52. I studien inkluderades vuxna, mellan 18-65 år, BMI mellan 32-43 kg/m², utan diabetes. Av 215 patienter har totalt 195 förlorat minst 5% av initiala vikt och randomiserades i 1:1:1:1. Vid vecka 52 har 166 patienter deltagit i besöket för bedömning av primär utfallsmåttet, 40 av 48, (83%) i träningsgruppen; 41 av 49 (84%) i liraglutidegruppen; 45 av 49 (92%) i kombinationsgruppen och 40 av 49 (82%) i placebogrupper. Efter 8 veckor LKD deltagarna förlorade i genomsnitt 13.1 kg (95% CI, 12.4-13.7) vilket motsvarade en genomsnitt på 12 %. Efter 1 års aktiv behandling observerades att deltagarna i träningsgruppen har behållit den initiala viktminskningen, med behandlingseffekt jämfört med placebo av -4.1 kg (95% CI, -7.8 och -0.4, P<0,001), i liraglutide gruppen -6.8 kg (95% CI, -10,4 och -3.1, P<0.001), i kombinationsgruppen -9,5kg (95% CI, 13.1 och -5.9, P<0.001). I kombinationsgruppen behandlingseffekten jämfört med träningsgruppen var -5.4 kg (95% CI, -9.0 och -1.7, P<0,004) och jämfört med liraglutide -2.7kg (95% CI, -6.3 och 0.8, P<0,13).

Diskussion

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka vad är effekten på viktminskning av behandlingen med liraglutide jämfört med livstilsintervention hos patienter med obesitas utan diabetes. Av de sex studierna som inkluderades i denna litteraturstudie är 4 randomiserade dubbelblinda kontrollerade studier, 1 prospektiv randomiserad pilotstudie icke blindad och ej placebocontrollerad samt 1 studie med prospektiv vanlig vårdmiljö, ej randomiserad, ej blindad design. Studiernas tidsperioder varierade från 16 veckor till 160 veckor. Antal deltagare i studier varierade från 30 till 2254. Populationen var vuxna mellan 18-65 år, män och kvinnor, med BMI ≥ 30 kg/m² eller ≥ 27 kg/m² med viktrelaterade tillstånd. Inklusionskriterierna var i stort sett det samma i alla studier, 2 av RCT studierna(11, 15) som hade något striktare inklusionskriterier där rekryterade deltagare skulle gå ner i vikt minst 5% med lågkaloridiet under 4-12 veckor resp 8 veckor inför randomisering. Den viktigaste exklusionskriterien var diabetes. Livstilsinterventionerna som bestod av diet, fysisk aktivitet och/eller liraglutidbehandling övervakades eller inte. I de flesta studierna rapporterades signifikant viktminskning i interventionsgrupperna.

I studierna (11, 12, 14, 15) har livstilsinterventionerna strukturerats på ungefär likadant sett. Diet bestod av kalorestriktion, standardiserad kostrådgivning eller specifika rekommendationer med regelbundet kontakt och rådgivning under studietiden (11, 14, 15). Vad det gäller fysiska

aktiviteten rekommendationen var minst 150 min/vecka av måttlig intensitet (11, 14, 15) eller 75 min/vecka av hög intensitet (15) som övervakades under studieperiod. I studie (12) där hade man likadana rekommendationer kring livstilsinterventionerna, men det saknas information om man har haft övervakad diet eller träning under en 3 år lång period av studien. I ovannämnda studier har nästan alla deltagare fått dessa livstilsinterventioner. Man ser i dessa studier att större andel av deltagare i liraglutidegruppen jämfört med placebogrupper förlorade minst 5 % av initiala vikten från start av studien eller randomisering. I studie (15) rapporteras även att behandlingseffekten i kombinationsgruppen var större jämfört med träningsgruppen och gruppen som har fått enbart liraglutide, diet och vanlig aktivitet.

I studien av *J.Khoo et als* (10) skiljer sig strukturen av interventionsprogrammet. Totalt 30 deltagare, randomiserades 1:1 till ett övervakat program med energibegränsad diet och måttligt intensiv träning minst 200 min/vecka (DE gruppen) eller liraglutid gruppen (LI) som inte fick specifika kostråd men råd att endast sluta äta om dem utvecklade mättnad och rekommendation om 150 min/vecka fysisk aktivitet utan monitorering. Båda grupperna visade signifikant och liknande viktminskning vid slutet av interventionsfasen (vecka 26) men vid slutet av uppföljningsperioden (vecka 52) visade liraglutide gruppen signifikant viktökning. I jämförelse med studien (15) där interventionsprogrammen pågick på 52 veckor såg man där istället signifikant fler i liraglutidegruppen som har gått ner i vikt jämför med placebogrupper. Skillnaden mellan de två studierna kan attribueras variationer i studie design, där *J.Khoo et als* studie saknade placebogrupper, ej var blindad, hade liten population samt kort interventionsfas vilket kan vara en potentiell källa till variabilitet i resultatet.

I studien av *A.Granell et als* (13) rapporterade man signifikant viktnedgång i båda grupperna med något större effekt i liraglutidegruppen. Studien genomfördes i Irland i en vanlig vårdmiljö. Vad det gäller livstilsinterventionerna strukturerades de på ungefär samma sätt som i de randomiserade kontrollerade studierna (11, 12, 14, 15). Alla deltagare ordinerades kost med standardiserad kalorirestriktion plus träningsplan som övervakades. Resultatet på viktminskning i denna studie är jämförbart med dem i RCT studierna, dock var uppföljningsperioden kort på 16 veckor jämfört med 52, 56 resp 160 veckor (11, 12, 14, 15) vilket gör det svårt att värdera långsiktiga effekter av interventionerna i vanlig vårdmiljö.

Studierna hade olika design med olika period för interventionsfasen och uppföljning, olika antal inkluderade, strukturen av interventionsfasen applicerades i vissa studier på liknande sätt, något annorlunda i andra, vilket kan ge variation i resultat. Totalt sett visade studierna en positiv effekt på viktminskning med liraglutid eller livsstilsinterventioner enbart.

En större inverkan på viktminskning rapporterades när liraglutid kombinerades med livsstilsförändringar vilket betonar vikten av dieten och fysiska aktiviteten i behandlingsplanen för patienter med fetma samt visar att kombinationen av olika behandlingsmetoder kan optimera resultatet. De flesta av studierna var RCT (11, 12, 14, 15) som har en mer kontrollerad miljö, men positiva resultat på viktminskning sågs även i den vanliga vårdmiljöstudien (13) i både deltagargrupperna. Längre studier i vanlig vårdmiljö för att utvärdera långsiktiga effekter av insatserna skulle vara intressanta. En information som observerats i de flesta av studierna gällde Novo Nordisk, läkemedelsföretag, försiktighet måste alltid iaktas när studierna finansieras av läkemedelsindustrin där resultaten kan ha betydelse för deras läkemedel.

Konklusion/slutsats

Resultaten i denna icke-systematiska litteraturstudie visade positiv effekt på viktnedgång under behandlingen med liraglutid eller livsstilsinterventioner med större effekt när dessa kombinerades. Det är svårt dock att dra någon slutsats om långsiktiga effekter på viktnedgång med enbart liraglutid i jämförelse med livsstilsintervention. För att bättre kunna jämföra detta behövs fler randomiserade kontrollstudier som skulle genomföras under längre period.

Referenser

1. World Health Organisation. https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_2 [Åtkomst 2024-03-13]
2. Folkhälsomyndigheten. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/mat-fysisk-aktivitet-overvikt-och-fetma/overvikt-och-fetma/> [Åtkomst 2024-03-13]
3. Nationella riktlinjer för vård vid obesitas Fördjupad konsekvensanalys
Bilaga. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2023-4-8460-konsekvensanalys.pdf> Uppgifter från Folkhälsoenkäten i statistikdatabasen Folkhälsodata. Folkhälsomyndigheten. [Åtkomst 2024-03-13]
4. Nationella riktlinjer för vård vid obesitas Fördjupad konsekvensanalys
Bilaga. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2023-4-8460-konsekvensanalys.pdf> SCB statistikdatabasen. Uppgifter om total folkmängd per ålder från Statistikdatabasen. Statistiska centralbyrån (SCB). [Åtkomst 2024-03-13]
5. Läkemedelsvärdering: Liraglutid (Saxenda) vid övervikt/fetma. <https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlåtanden/endokrin sjukdomar/endokrin sjukdomar/lakemedelsvarderingliraglutidsaxendavidovervikt/fetma.5.6081a39c160e9b3873110888.html> [Åtkomst 2024-03-14]
6. Övervikt och obesitas. <https://vardgivarguiden.se/kunskapsstod/halsoframjande-arbete/overvikt-och-fetma/hpo-och-rvp/> [Åtkomst 2024-03-14]
7. Obesitas, utredning och behandling i primärvården. <https://www.internetmedicin.se/allmanmedicin/obesitas-utredning-och-behandling-i-primarvarden> [Åtkomst 2024-04-18]
8. Bradley T. et al. Systematic review of lifestyle interventions to improve weight, physical activity and diet among people with a mental health condition. *Systematic Reviews* volume 11, Article number: 198 (2022)
<https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-022-02067-3> [Åtkomst 2024-04-18]
9. Övervikt och obesitas, kostråd. <https://www.internetmedicin.se/allmanmedicin/kostrad-vid-overvikt-och-fetma> [Åtkomst 2024-04-18]

10. Khoo J, Hsiang JC, Taneja R, Koo SH, Soon GH, Kam CJ, Law NM, Ang TL. Randomized trial comparing effects of weight loss by liraglutide with lifestyle modification in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2019 May;39(5):941-949. (doi: 10.1111/liv.14065.)
11. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, Aronne L; NN8022-1923 Investigators. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013 Nov;37(11):1443-51. (doi: 10.1038/ijo.2013.120)
12. Kolotkin RL, Gabriel Smolarz B, Meincke HH, Fujioka K. Improvements in health-related quality of life over 3 years with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in participants with overweight or obesity. *Clin Obes* 2018 Feb;8(1):1-10. (doi: 10.1111/cob.12226)
13. Andrew Granell, William P. martin, Babak dehestani, Weird Al-Najim, John C. Murphy and Carel W. le Roux. Liraglutide does not adversely impact Fat-Free Mass Loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2021 Mar;29(3):529-534. (doi: 10.1002/oby.23098)
14. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015 Jul 2;373(1):11-22.(doi: 10.1056/NEJMoa1411892)
15. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, Svane MS, Bandholm T, Bojsen-Møller KN, Blond MB, Jensen JB, Stallknecht BM, Holst JJ, Madsbad S, Torekov SS. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *N Engl J Med.* 2021 May 6;384(18):1719-1730.(doi: 10.1056/NEJMoa2028198)



FoUII-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal