

2025-05-08

Behandling med GLP-1- analoger vid obesitas: En litteraturoversikt av påverkan på fettfri kroppsmassa hos icke- diabetiker

Författare:

Amer Ahmic, ST-läkare

Medical Gårdsten vårdcentral och BVC

Rapport: 284997 (rapportnr FoU i VGR), 2025

Litteraturstudie 2025

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/284997>

Utförd under ST i allmänmedicin, Södra Älvsborg
inom kurs MFM340 Forskningsmetodik för hälso och
sjukvårdsanställda, 10.5 hp

Kursort: Göteborg

Handledare:

Hálfván Pétursson, Specialist i allmänmedicin
Omtanken vårdcentral Kålleröd

Studierektor:

Helen Christensson, Specialist i allmänmedicin

Sammanfattning

Introduktion

Obesitas är en växande global folkhälsoutmaning med allvarliga medicinska och socioekonomiska konsekvenser. GLP-1-analoger, utvecklade för typ 2-diabetes, har revolutionerat behandlingen av obesitas och väckt frågor om deras effekt på fettfri kroppsmassa vid viktninskning.

Syfte

Syftet med denna studie var att kartlägga det aktuella vetenskapliga läget om fettfri kroppsmassa och användning av GLP-1-analoger hos icke-diabetiker vid behandling av obesitas.

Metod

En kartläggande litteraturöversikt genomfördes 2025.02.04 i databaserna PubMed och Scopus, enligt PRISMA-flödesschema och Arksey och O'Malleys metodologiska ramverk. Söksträngen bestod av följande termer: ("Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists"[MeSH] OR "GLP-1 agonists" OR "Ozempic" OR "Semaglutide" OR "Liraglutide" OR "Wegovy") AND ("lean mass" OR "muscle mass" OR "fat-free mass" OR "sarcopenia" OR "body composition").

Resultat

Totalt inkluderas sju artiklar. Antal inkluderade individer i samtliga studier var 2 906 deltagare med interventionsduration från 12 till 104 veckor. Resultaten tyder på att GLP-1-analoger bidrar till viktninskning där effekten på fettfri kroppsmassa varierade mellan preparaten och påverkades av studiernas duration.

Diskussion

Behandling med GLP-1-analoger minskade både fettmassa och fettfri kroppsmassa men förbättrade kroppssammansättningen genom en högre andel fettfri kroppsmassa. Minskad fettfri kroppsmassa kan öka risken för insulinresistens och hjärt-kärlsjukdomar där GLP-1-analoger kan ha potentiellt negativa långsiktiga effekter på muskelhälsan om fettfri kroppsmassa minskar.

Slutsats

Granskade studier tyder på att förlusten av fettmassa är högre än förlust av fettfri kroppsmassa. Den kliniska betydelsen av förlust av fettfri kroppsmassa vid behandling med GLP-analoger är dock fortfarande omdiskuterad. Kombinationsbehandling med GLP-1-analoger och träning har även visat positiv påverkan på fettfri kroppsmassa jämfört med enbart läkemedelsbehandling. För framtida forskning vore det önskvärt med detaljerade analyser av muskelkomposition och muskelkvalitet med avancerade avbildningstekniker. Fler långtidsstudier skulle bidra till en bättre förståelse av behandlingens effekter.

Förkortningar:

ADP: Air displacement plethysmography

BIA: Bioelektrisk impedansanalys

BMI: Body mass index

CNS: Central nervous system

DEXA-mätning: Dual-energy X-ray absorptiometry

DT: Datatomografi

ETD: Estimated treatment difference

FFM: Fettfri kroppsmassa

FM: Fettmassa

GLP-1: Glucagon-like peptide-1

MR: Magnetrontgen

NAs: Nucleus accumbens

PPG: Preproglucagon gene

PRISMA: Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis

RCT: Randomiserade kontrollerade studier

VTA: Ventral tegmental ar

Innehållsförteckning

Introduktion:.....	1
Obesitas: En global utmaning.....	1
Hur ser läget ut i Sverige?	1
Skelettmuskelnens fysiologiska förändringar vid obesitas, viktnedgång och sarkopeni:.....	2
Definitionen av fettmassa (FM) och fettfri massa (FFM):	3
Definition obesitas: Ett kontroversiellt begrepp.....	3
BMI:	4
GLP-1 analoger:	4
Syfte:.....	6
Frågeställning:	6
Metod.....	7
Studiedesign:	7
Identifiering av forskningsfråga:	7
Urvalskriterier:	7
Inklusionkriterier:.....	7
Exklusionkriterier:.....	8
Datakällor:	8
Litteratursökning:	8
Etiska överväganden i inkluderade studier:.....	8
Resultat.....	10

Övergripande översikt av resultat:.....	16
Sambandet mellan Liraglutid och fettfri kroppsmassa:.....	17
Sambandet mellan Semaglutid och fettfri kroppsmassa:.....	19
Diskussion	21
Styrkor och begränsningar:.....	23
Slutsats.....	24
Referenser.....	25

Introduktion:

Obesitas: En global utmaning

Uppskattningsvis orsakades 3,71 miljoner dödsfall av övervikt och obesitas år 2021 i världen (1). Förekomsten av obesitas närmar sig nu 43 % i den allmänna befolkningen och har de senaste decennierna utvecklats till en global folkhälsokris med långtgående medicinska och socioekonomiska konsekvenser (2). Prevalensen av dessa tillstånd har ökat exponentiellt och prognoser indikerar att denna trend kommer att fortsätta (3, 4). Detta innebär en allvarlig belastning på de nationella och globala hälso- och sjukvårdssystemen, med förväntade öknings av sjukdomar såsom diabetes, kardiovaskulära sjukdomar och vissa former av cancer. Resultaten visar att inget land hittills har lyckats vända den ökande trenden, trots växande medvetenhet om de risker som obesitas medför (3). Introduktionen av Glukagon-liknande-peptid-1 (GLP-1-analoger), som initialt utvecklades för behandling av typ 2-diabetes, har revolutionerat den medicinska behandlingen av obesitas och övervikt (5). Flera kliniska studier har påvisat att dessa läkemedel kan leda till påtaglig viktminskning och därmed utgöra ett viktigt verktyg i kampen mot obesitas (6-8). Befintliga data visar att farmakologisk behandling med GLP-1 analoger leder till en viktnedgång som närmar sig den som uppnås genom bariatrisk kirurgi (9). Denna utveckling har dock väckt frågor kring potentiella negativa effekter på muskelmassa, muskelkvalitet och muskelfunktion vid betydande viktförlust.

Hur ser läget ut i Sverige?

Sverige följer samma trend som i övriga världen där andelen vuxna med övervikt och fetma ökar både över tid och med stigande ålder (10). Andelen personer, i åldrarna 16-84 år med övervikt eller fetma, har ökat med 5 % under perioden 2006 till 2022 och idag har fler än 1 miljon svenskar fetma och varannan invånare har antingen övervikt eller fetma. För 2023

estimerades övervikt och fetmarelaterade kostnader för hälso-och sjukvården till 125 miljarder kronor och motsvarar runt 2 procent av BNP årligen (11).

Skelettmuskelns fysiologiska förändringar vid obesitas, viktnedgång och sarkopeni:

Det är väl etablerat att total kroppsvikt och muskelmassa är nära relaterade (8, 9). Individer med obesitas har generellt sett en högre muskelmassa än normalviktiga individer (9). Skelettmuskelns egenskaper bestäms både av dess kvantitet, det vill säga storlek och antal myocyter (hypertrofi och hyperplasi) och dess kvalitet, vilket avser musklernas sammansättning (12). Dessa faktorer påverkas av obesitas. Trots att personer med obesitas ofta har en högre muskelmassa än normalviktiga, uppvisar de samtidigt en relativ muskelsvaghet, försämrad funktion och nedsatt rörlighet (9, 12). En möjlig förklaring är att obesitas är associerat med försämrad muskelkvalitet genom ökad förekomst av myosteatos och förändrad muskelfibersammansättning (9). Viktnedgång, oavsett metod, är ofta förknippad med förlust av muskelmassa. En 5% vikttnedgång är associerad med en viss förlust av muskelmassa, men samtidigt med en ökad insulinkänslighet i muskler, fettvävnad och lever. Detta tyder på att en reducerad muskelmassa inte nödvändigtvis innebär försämrad muskelkvalitet, utan snarare kan vara förenad med positiva metabola anpassningar och en ökad kvalité i kroppssammansättning. En allvarlig komplikation av förlust av muskelmassa, styrka och funktion, som ofta drabbar våra äldre, benämns sarkopeni (2, 13). Sarkopeni är associerat med snabbare sjukdomsprogression av kroniska sjukdomar, tilltagande funktionsnedsättning, ökad mortalitet och fallrisk samt en försämrad livskvalitet. Begreppet sarkopenisk obesitas är ett tillstånd som kännetecknas av samtidig förekomst av obesitas och sarkopeni, det vill säga en kombination av ökad fettmassa och förlust av muskelmassa,

styrka och funktion som är särskilt problematiskt eftersom det förenar de negativa konsekvenserna av respektive (13).

Definitionen av fettmassa (FM) och fettfri massa (FFM):

Termen 'fett' definieras inom kemin som opolära lipider, framför allt triglycerider, som fungerar som en endogen källa till metabol energi (14). Fettfri massa (FFM) definieras som den del av kroppsvikten som inte innehåller något fett. Det inkluderar muskler, ben, organ, vävnader och vatten, samt de strukturella (polära) lipider som finns i cellmembran och nervvävnad. FFM är alltså den totala kroppsmassan minus FM som idag anses vara det begrepp som kommer närmast den beskrivning som används av muskelmassa.

Definition obesitas: Ett kontroversiellt begrepp

Klinisk obesitas definieras som ett tillstånd där överflödigt kroppsfett orsakar nedsatt funktion av organ eller vävnader eller leder till betydande begränsningar i individens dagliga aktiviteter (15). Fetma är inte bara en riskfaktor för andra sjukdomar, utan kan i sig själv leda till sjukdomar genom de fysiologiska förändringar som uppstår i kroppen.

BMI:

En indikator på hälsosam kroppsvikt i relation till längd, men tar inte hänsyn till kroppsammansättning (15).

- Normalvikt: BMI mellan 18,5 och 24,9
- Övervikt: BMI mellan 25 och 29,9
- Fetma: BMI över 30

GLP-1 analoger:

År 1906 gjordes upptäckten att vävnadsextrakt från tarmen kunde reducera glukosuri hos diabetespatienter (16). De aktiva substanserna identifierades och benämndes "inkretin" (INtestine seCRETion Insulin). Insulinets upptäckt sommaren 1921 minskade intresset av mer intensiv forskning av inkretiner. På 1960-talet konstaterades att dessa inkretiner låg bakom det förstärkta insulinsvar som sågs om glukos gavs oralt. Varje gång en ny tarmpeptid identifierades testade forskare dess effekt på insulinutsöndringen.

1986 identifierade man GLP-1 i tarmen som är en klyvningsprodukt av prekurson av hormonet glukagon. Efterföljande studier visade att GLP-1-liknande peptider i tarmen frigjordes som svar på glukostillförsel, vilket ökade möjligheten att en produkt av glukagongen skulle kunna fungera som ett inkretin. Som ett resultat av dessa fynd godkändes läkemedlet Liraglutid (Saxenda) i Sverige år 2015 med indikation för fetmabehandling (17). Semaglutid (Ozempic) godkändes för behandling av typ 2 Diabetes i Sverige 2018, Semaglutid (Wegovy) godkändes som indikation för fetmabehandling år 2022 (18).

Aktivering av GLP-1-receptorer medför en rad fysiologiska och metabola effekter, såsom ökad insulinsekretion, hämning av magsäckstömning,

minskad glukagonsekretion och reducerat födointag (19). Idag är GLP-1-analoger godkända för behandling av typ 2-diabetes och fetma (19).

GLP-1 är en peptid som huvudsakligen produceras av L-celler i tunntarmen, men även i det centrala nervsystemet (CNS), specifikt i nucleus tractus solitarius (NTS) i den kaudala hjärnstammen (19). Preproglukagon (PPG)-genen styr syntesen av GLP-1, som sedan frisätts både till blodcirkulationen och det centrala nervsystemet. PPG-uttryckande neuroner i NTS projicerar till flera områden i mellanhjärnan och framhjärnan, inklusive det ventrala tegmentområdet (VTA) och nucleus accumbens (NAc), vilka är centrala komponenter i det mesolimbiska belöningssystemet.

Central aktivering av GLP-1-receptorer bidrar till minskat födointag, vilket föreslås bero på modulering av upplevelsen av smaklig mat genom direkta interaktioner med det mesolimbiska belöningssystemet (19). GLP-1-receptorer i CNS spelar en viktig roll i den så kallade hjärn-tarm-kommunikationen mellan mag-tarmkanalen och hjärnan. Denna interaktion påverkar mättnadskänslor och regleringen av födointag.

Hur behandling med GLP-1-analoger påverkar fettfri kroppsmassa, muskelkvalitet och funktion vid viktnedgång är ett område av stort intresse. Särskilt relevant är detta i ljuset av den ökade efterfrågan på dessa nya läkemedel och frågan kring om det föreligger en risk för förlorad fettfri kroppsmassa vid viktförlust.

Syfte:

Syftet med denna studie var att kartlägga det aktuella vetenskapliga läget om påverkan av GLP-1-analoger på fettfri kroppsmassa hos icke-diabetiker vid behandling av obesitas.

Frågeställning:

1. Vad visar det aktuella vetenskapliga läget kring användningen av GLP-1-analoger och påverkan på fettfri kroppsmassa hos vuxna icke-diabetiker med fetma?

Metod

Studiedesign:

Denna studie genomfördes som en kartläggande översiktsstudie enligt Arksey och O'Malley (20). Databasinsamlingen strukturerades enligt riktlinjerna för Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) (21). Kvalitetsbedömning av de inkluderade studierna ingår inte i en kartläggande litteraturöversikt.

Identifiering av forskningsfråga:

Forskningsfrågan utvecklades med stöd av en PIO-modell, en anpassad version av den traditionella PICO-modellen med avgränsning av population (P), intervention (I) och utfall (O) (22).

- P: Icke-diabetiker med BMI >30
- I: GLP-1-analoger
- O: Fettfri kroppsmassa

Urvalskriterier:

Inklusionskriterier:

- Engelskspråkig litteratur
- P + I + O
- Publikationsår 2010-2025 (begränsning för att kartlägga aktuella och relevanta data för dagens kontext)
- Obegränsad vetenskaplig studiedesign, mätningmetod och demografiska faktorer

Exklusionskriterier:

- Djurstudier
- Studier som inkluderade patienter med andra diagnoser, komorbiditeter

Datakällor:

Litteratursökningen utfördes i två databaser: PubMed och Scopus.

Söksträngen utformades i samarbete med en bibliotekarie vid Göteborgs universitet och sökningen genomfördes den 2025.02.04.

Litteratursökning:

Söksträngen bestod av följande termer: ("Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists"[MeSH] OR "GLP-1 agonists" OR "Ozempic" OR "Semaglutide" OR "Liraglutide" OR "Wegovy") AND ("lean mass" OR "muscle mass" OR "fat-free mass" OR "sarcopenia" OR "body composition")

Alla identifierade artiklar kategoriserades först baserat på lämplighet som *relevant/kanske relevant/irrelevant* genom att bedöma titeln. De artiklar som bedömdes som *relevanta* eller *kanske relevanta* kategoriserades ytterligare som *relevanta/irrelevanta* baserat på abstrakt. De kvarvarande artiklarna lästes i fulltext och utvärderades enligt fastställda inklusions- och exklusionskriterier.

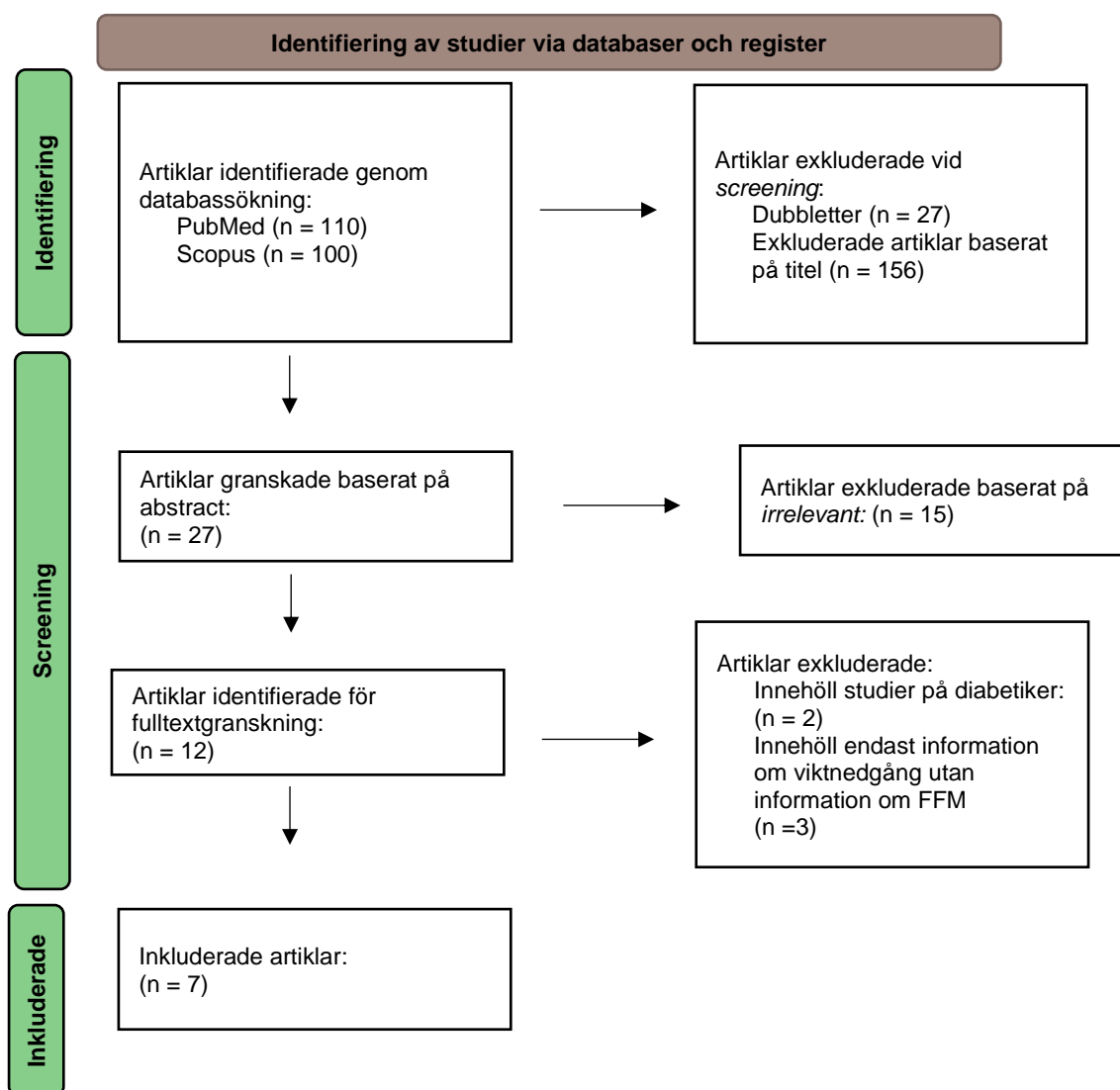
Etiska överväganden i inkluderade studier:

Etiskt godkännande var inte nödvändigt för denna studie eftersom den enbart baseras på litteratur från tidigare genomförda studier. Ingen primärdata samlades in för studien. Alla inkluderade studier uppgav att de hade erhållit etiskt godkännande innan de genomfördes. Forskning om obesitas och övervikt involverar ofta sårbara grupper som tillhör en mer

utsatt grupp i samhället. Informerat samtycke, skydd av sårbara grupper, balans mellan för- och nackdelar samt säkerställande av datasekretess och konfidentialitet bör beaktas. Långsiktig uppföljning, transparens i rapporteringen och hantering av intressekonflikter är också av stor vikt.

Resultat

Totalt inkluderades 7 artiklar i litteraturstudien. Dessa valdes ut från 210 artiklar som identifierades vid litteratursökningen den 2025.02.04. Av dessa 210 artiklar exkluderades 156 baserat på titeln, och ytterligare 27 artiklar valdes bort då dessa var dubletter. De kvarvarande 27 artiklarna granskades baserat på abstrakt, vilket resulterade i 15 artiklar som sorterades som *irrelevanta*. Slutligen granskades 12 artiklar i fulltext, varav 5 exkluderades enligt de kriterier som framgår av flödesschemat (Figur 1) (21).



Figur 1: presentation av datainsamling

Titel, studiedesign, år	Syfte	Population (N & medelålder)	Interventionsduration (veckor)	Mätninginstrument	GLP-1 analog & dos (mg)	Förändring i kroppsvikt (kg/(%))	Förändring i fettmassa (kg/(%))	Förändring i fett-fri kroppsmassa (FFM) (kg/(%))	Konklusion
Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity, RCT, Wilding et al., 2021 (23)	Undersöka om GLP-1 i kombination med livsstilsintervention kan leda till viktminskning hos vuxna med fetma jämfört med placebo.	1961 individer, 46 ± 13 år	68	DEXA-mätning	Semaglutid, 2,4 mg + livsstilsintervention	-15,3 (-14,9) p<0,001	-10,4 (-24,7) p<0,001	-6,9 (-13,9) p<0,001	Även om en absolut förlust av FFM observerades, tyder resultaten på att förhållandet mellan FFM och fettmassa förbättrades. Detta kan innebära att Semaglutid leder till en mer gynnsam kroppscomposition jämfört med placebo, där FFM-förlusten var mindre men i relation till den totala viktminskningen inte lika fördelaktig.
					Placebo	-2,6 (-2,4) p<0,001	-1,17 (-2,9) p<0,001	-1,5 (-2,9) p<0,001	

Tabell 1: Översikt av inkluderade studier

Safety, tolerability and sustained weightloss over two years with the once-daily human GLP-1 analogue, Liraglutide, RCT, Astrup et al., 2011/2012 (24)	Utvärdera säkerhet och tolerabilitet samt långsiktig effekt på viktminskning av Liraglutid över en tvåårsperiod hos vuxna med fetma jämfört med placebo.	564 individer (förändring i kroppsvikt) eller 72 individer (förändring i fettmassa eller fettfrimassa) 46 ± 10 år	104	DEXA-mätning	Liraglutid 1,2 mg	-3,8 (-4,0) p<0,001	-6,0 (-13,9) p<0,001	-0,5 (-0,9) p<0,001	GLP1 leder till signifikant viktminskning där fettförlust utgjorde en stor del av den totala viktminskningen. Däremot observerades även en viss förlust av FFM särskilt vid högre doser. Jämfört med placebo, där både fettmassa och FFM minskade, verkar GLP1 ge en större minskning av fettmassa men även en något större påverkan på FFM vid högre doser. Detta indikerar att behandling med GLP1 kan påverka FFM negativt, särskilt vid längre behandlingstider och högre doser.
					Liraglutid 1,8 mg	-5,4 (-5,5) p<0,001	-5,9 (-13,0) p<0,001	-1,5 (-2,9) p<0,001	
					Liraglutid 2,4 mg	-6,1 (-6,2) p<0,001	-7,0 (-16,5) p<0,001	-1,3 (-2,6) p<0,001	
					Liraglutid 3,0 mg	-7,8 (-8,0) p<0,001	-6,8 (-15,4) p<0,001	-1,1 (-2,0) p<0,001	
					Placebo	-2,0 (-2,1) p<0,001	-5,5 (-11,9) p<0,001	-0,7 (-1,3) p<0,001	
					Orlistat 120 mg 1x3	p<0,001	p<0,001	p<0,001	

Healthy weight loss maintenance with exercise, Liraglutide, or both combined, RCT, Lundgren et al., 2021 (25)	Undersöka effekterna av träning, Liraglutide + kombination av båda jämfört med placebo; fokus på viktnedgång, kropps fettförändring och metabola hälsoeffekter.	195 individer, 42 ± 12 år	52	N/A	Liraglutid 3,0 mg	-0,7 (-0,7) p<0,001	-2,0 (-5,3) p<0,001	0 p<0,001	Kombination av GLP-1- och träning är en mer effektiv strategi för viktminskning, fettförstämning och bibehållande eller ökning av FFM än antingen behandlingarna enskilt.
					Liraglutid 3,0 mg + Träning	-3,4 (-3,5) p<0,001	-4,7 (-12,1) p<0,001	+0,5 (+0,8) p<0,001	
					Träning	+2,0 (-2,1) p<0,001	-1,4 (-3,8) p<0,001	+2,1 (+3,4) p<0,001	
					Placebo	+6,1 (+6,3) p<0,001	+2,6 (+7,0) p<0,001	+2,9 (+4,7) p<0,001	

Effects of once-weekly Semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity, RCT, Blundell et al., 2017 (26)	Syftet med studien var att undersöka mekanismerna för viktminskning med Semaglutid hos personer med fetma, med fokus på effekterna på energintag, aptit, matpreferenser, och kroppssammansättningen	30 individer, 42 ± 20 år	12	Pletysmografi (ADP)	Semaglutid 1,0 mg	-5,0 (-4,9)	-3,5 (N/A)	-1,1 (N/A)	GLP1 visade effekt på viktminskning och fettförlust jämfört med placebo med en minskning av fettmassa på -3,5 kg, vilket var tre gånger större än förlusten av FFM. Detta tyder på att behandlingen inte orsakade någon oavsiktlig eller överdriven förlust av muskelmassa, vilket är en positiv indikator på att Semaglutid främst verkar på fettförlust utan att påverka FFM i stor utsträckning. Jämfört med placebo, där både fettmassa och FFM ökade, bidrog Semaglutid till att förbättra kroppssammansättningen genom att minska fett och bevara FFM.
					Placebo	+1,0 (+1,0)	+0,3 (N/A)	+0,5 (N/A)	

Liraglutide does not adversely affect impact fat-free mass loss, RCT, Granell et al., 2021 (27)	Syftet med studien var att jämföra förlusten av FFM hos personer som fick livsstilsintervention ensam vs livsstilsintervention plus Liraglutid 3,0 mg, samt att undersöka effekten av styrketräning på bibehållandet av FFM.	Totalt 78 individer: placebo= 19, interventionsgrupp: 59	16	DEXA-mätning	Liraglutid 3,0 mg + livsstilsintervention	-12,2 ± 6,2 (-9,8 ± 4,0) p<0,0001	N/A	-2,3 ± 1,9 (N/A) p<0,0001	Trots att både Liraglutid och placebo-gruppen genomgick viktnedgång, var förlusten av FFM i interventionsgruppen något större, men den totala förlusten var inte utöver vad som förväntades vid viktminskning. Styrketräning hade ingen märkbar effekt på att minska förlusten av FFM i någon av grupperna.
					Placebo	-9,7 ± 4,1 (-8,1 ± 3,1) p<0,0001	N/A	-1,5 ± 1,7 (N/A) p<0,0001	
Clinical effectiveness of semaglutide on weight loss, body composition, and muscle strength in Chinese adults, Retrospektiv studie, Xiang et al., 2023 (28)	Undersöka kliniska effekterna av GLP1 på viktnedgång och kroppssammansättning.	43 individer, 30,4 ± 8,1 år	24	Bioelektrisk impedansanalys (BIA)	Semaglutid 1,0 mg	-9,9 ± 3,9 (-11,2 ± 4,5) p<0,001	-5,6 ± 3,7 (-15,6 ± 10,1) p<0,001	-1,4 ± 1,3 (-4,8 ± 4,4) p<0,001	En intressant aspekt är att FFM och muskelstyrka bibehölls under studien, vilket antyder att Semaglutid inte leder till en förlust av FFM. Detta kan vara särskilt relevant för överviktiga personer, eftersom bevarandet av FFM under viktminskning är viktigt för att upprätthålla metabol hälsa och förhindra negativa effekter på fysisk funktion.

GLP-1 Analog Modulates Appetite, Taste Preference, Gut Hormones, and Regional Body Fat Stores in Adults with Obesity, RCT, Kadouh et al., 2019 (29)	Jämföra effekterna av GLP-1 på aptit, smakpreferenser, regional fettfördelning och antropometrisk mått jämfört med placebo, hos överviktiga vuxna.	Totalt 35 individer. Placebo=18, interventionsgrupp=17. 39,5 år	16	DEXA-mätning	Liraglutid 3,0 mg	-5,8 (N/A) (95 % CI -6,9 till -4,5) p<0,5	N/A (-2,0) (95 % CI -6,9 till -4,5) p<0,5	-1,3 (N/A) (95 % CI -6,9 till -4,5) p<0,5	GLP1 modulerar aptit, smakpreferenser, tarmhormoner och regional fettfördelning hos vuxna med fetma utan att minska FFM jämfört med placebo.
					Placebo	-1,0 (N/A) (95 % CI -3,5 till 2,5) p<0,5	N/A (-0,4) (95 % CI -3,5 till 2,5) p<0,5	-0,65 (N/A) (95 % CI -3,5 till 2,5) p<0,5	

Övergripande översikt av resultat:

Tabell 1 ger en översikt över samtliga inkluderade artiklar i studien. Sammanfattningsvis består den av sex RCT (23-27, 29) och en retrospektiv studie (28). Artiklarna är fördelade mellan två GLP-1-analoger, med tre studier som undersöker effekterna av Semaglutid (23, 26, 28) och fyra som fokuserar på Liraglutid (24, 25, 27, 29). Studiernas interventionslängd varierade där den längsta pågick i 104 veckor (24), medan den kortaste sträckte sig över en period på 12 veckor (26). Studierna inkluderade totalt 2 906 individer (23-29). Fyra av de inkluderade studierna använde Dual-Energy X-ray Absorptiometry mätning (DEXA-mätning) för att analysera kroppssammansättning, vilket utgjorde den vanligaste mätmetoden (23, 24, 27, 29). En studie tillämpade BIA (28), medan en annan använde pletysmografi (ADP) för att bedöma kroppskomposition (26). För en studie var den specifika mätmetoden inte angiven (25). Alla inkluderade studier påvisade viktninskning men resultaten skilde sig åt mellan de två olika preparaten gällande effekt på FFM (23-29) (Tabell 1).

I två av studierna som utvärderade Semaglutid i dosen på 1,0 mg/vecka visades en förändring i kroppsvikt på -5,0 kg till -9,9 kg (26, 28). Fettmassan förändrades mellan -3,5 kg till -5,6 kg. Förändringen i FFM varierade från -1,1 kg till -1,4 kg. En annan studie med Semaglutid i dosen på 2,4 mg/vecka visade en total viktreduktion på -15,3 kg (23). Förändringen i FM var -10,4 kg och -6,9 kg för FFM.

I studierna med Liraglutid i dosen 3,0 mg/vecka visades en förändring i kroppsvikt på -0,7 till -12,2 kg (24, 25, 27, 29). Förändring i FFM varierade mellan -1,1 kg till -2,3 kg. En av studierna med Liraglutid som kombinerade medicinering och träning visade -4,7 kg förlust av FM och förändring av FFM på +0,5 kg (25).

Sambandet mellan Liraglutid och fettfri kroppsmassa:

Kadouh et al. 2020 (29), en 16-veckors randomiserad och dubbelblind studie inkluderades 35 vuxna med obesitas med ett genomsnittligt BMI på 34,6 kg/m² för att utvärdera effekten av Liraglutid (3,0 mg/dag) jämfört med placebo. Interventionen bestod av dagliga subkutana injektioner av Liraglutid eller placebo kombinerat med standardiserad kost- och träningsrådgivning. Doseringen av Liraglutid ökades gradvis med 0,6 mg per vecka under en fyra veckors doseskalering, tills den nådde 3 mg i behandlingsgruppen och därefter följde en konstant dosering.

Kroppssammansättning bedömdes både vid baslinje och vecka 16 med hjälp av DEXA-mätning, uppdelad i tre områden: buken, övre och undre kroppen. Vid studiens slut rapporterades en signifikant viktninskning på -5,8 kg i Liraglutidgruppen jämfört med -1,0 kg i placebogruppen. Majoriteten av viktninskningen tillskrevs FM, särskilt i bålregionen. FFM minskade i båda grupperna med en större minskning i Liraglutidgruppen (-1,3 kg) jämfört med placebogruppen (-0,65 kg). Individer i studien uppmuntrades att öka sin fysiska aktivitet, vilket kan ha haft en potentiell inverkan på FFM. Studien antydde att en kombination av Liraglutid och rådgivning är värdefull för att bibehålla FFM men bristen på monitorering av deltagarnas fysiska aktivitetsnivåer begränsade möjligheten att fullt ut utvärdera dess effekter.

Astrup et al. 2012 (24), en tvåårig multicenterstudie med Liraglutid (upp till 3,0 mg/dag) som rekryterade 564 vuxna med ett BMI mellan 30 och 40 kg/m² från åtta europeiska länder (24). Studien inleddes som en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad prövning som pågick i 20 veckor, med en möjlig förlängning på upp till två år. Den initiala fasen bestod av en två veckor lång placeboperiod, följt av fyra veckor med doseskalering och därefter en 16-veckors konstant dosperiod. Deltagarna randomiserades till dagliga kvällsinjektioner av Liraglutid (1,2, 1,8, 2,4 eller

3,0 mg), placebo eller Orlistat (120 mg tre gånger dagligen). Efter 20 veckor erbjöds deltagarna att delta i förlängningen, där behandlingen fortsatte under ytterligare ett år med samma randomiserade behandling. Majoriteten av deltagarna övergick senare till Liraglutid 2,4 mg eller 3,0 mg, som visade sig vara de mest effektiva doserna. Deltagarna uppmuntrades att följa en kalorireducerad kost och öka sin fysiska aktivitet med hjälp av stegräknare och matdagböcker för att stödja interventionen. FFM analyserades i en subgrupp av deltagare och mättes vid baslinje och vecka 20 med DEXA. Vid studiens start varierade FFM mellan 47,4 kg och 55,0 kg i de olika grupperna. Efter 20 veckor noterades en minskning av FFM i alla grupper, inklusive placebo. Förlusten av FFM rörde sig i ett intervall från -0,5 kg till -1,5 kg där intervallet var dosberoende. Det som framträdde var att högre dos av Liraglutid gav en relativt mindre förlust av FFM och högre förlust av FM. Ingen statistiskt signifikant skillnad i förändringen av FFM observerades mellan behandlingsgrupperna och placebo.

I en studie av Granell et al. 2021 (27), undersökte hur FFM påverkades hos personer med fetma ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) som genomgick antingen enbart livsstilsintervention eller livsstilsintervention i kombination med Liraglutid 3,0 mg under en period av 16 veckor. Studien inkluderade 78 deltagare, varav 19 fick enbart livsstilsintervention och 59 fick livsstilsintervention + Liraglutid. Deltagare som fick Liraglutid + livsstilsintervention förlorade mer vikt än de som endast fick livsstilsintervention (-12,2 kg vs. -9,7 kg, $p = 0,048$). Förlusten av FFM var något större i Liraglutidgruppen (-2,3 kg vs. -1,5 kg, $p = 0,06$), men skillnaden försvann efter att ha justerat för total viktminskning ($p = 0,12$). Total viktminskning var korrelerad med förlust av FFM ($p < 0,0001$). Träningsfrekvens (inklusive styrketräning) påverkade inte viktnedgången eller förlusten av FFM i någon av grupperna.

Lundgren et al. 2021 (25), placebokontrollerade studie undersökte strategier för att förhindra viktuppgång efter viktnedgång hos personer med fetma (BMI 32–43) utan diabetes. Efter en åtta veckors lågkaloridiet, där deltagarna i genomsnitt minskade 13,1 kg i kroppsvikt, randomiserades de till en av fyra behandlingsstrategier under 52 veckor: ett program med måttlig till intensiv fysisk träning i kombination med placebo (träningsgruppen), behandling med Liraglutid 3,0 mg per dag utan organiserad träning (Liraglutidgruppen), en kombination av både träning och Liraglutid (kombinationsgruppen) eller placebo utan träning (placebogruppen). Förändringen i FFM varierade mellan grupperna. Träning var associerad med en ökning av FFM, medan enbart Liraglutid bevarade FFM. Kombinationen av träning och Liraglutid resulterade i ökning av FFM, vilket tyder på att träning kan bidra till att förbättra FFM vid behandling med Liraglutid.

Sambandet mellan Semaglutid och fettfri kroppsmassa:

Blundell et al. 2017 (26), utvärderade en 12-veckors randomiserad crossover-studie med 30 vuxna med obesitas (genomsnittligt BMI 33,2 kg/m²) där Semaglutid (1,0 mg/vecka) jämfördes med placebo. Kroppssammansättning bedömdes med ADP. Vid studiens slut rapporterades en genomsnittlig viktnedgång på –5,0 kg i Semaglutidgruppen, huvudsakligen från FM (-3,5 kg), medan FFM minskade med –1,1 kg. I placebogruppen noterades en ökning av FFM med +0,5 kg.

Xiang et al. 2023 (28), utvärderade i en retrospektiv 24-veckors studie Semaglutid (2,4 mg/vecka), inkluderande 43 kinesiska patienter, varav 77 % var kvinnor, med en medelålder på 30,4 år. Genomsnittligt BMI var 33,0 kg/m² i Semaglutidgruppen och 29,4 kg/m² i kontrollgruppen. Patienterna fick subkutana injektioner, vars doser ökades veckovis till en maximal dos

på 2,4 mg, i kombination med en lågkaloridiet (500 kcal/dag) och 150 minuters fysisk aktivitet per vecka. Kroppssammansättning bedömdes med BIA. Resultaten visade en viktninskning på -9,9 kg, varav -5,6 kg FM och -1,4 kg var FFM.

Wilding et al. 2021 (23), visade i en 68-veckors dubbelblind multicenterstudie med 1961 deltagare att Semaglutid (2,4 mg/vecka) resulterade i en genomsnittlig viktninskning på -15,3 kg, huvudsakligen från FM (-10,4 kg). FFM minskade med -6,9 kg i Semaglutidgruppen jämfört med -1,5 kg i placebogruppen.

Diskussion

Denna litteraturoversikt undersökte sambandet mellan användning av GLP-1-analoger, specifikt Liraglutid och Semaglutid och förändringar i FFM hos individer med obesitas. Sammanfattningsvis observerade en signifikant minskning av FM och en förlust av FFM. Dock indikerade flertalet studier att förhållandet mellan FFM och FM förbättrades, särskilt vid behandling med Semaglutid i högre doser, där patienter uppvisade en högre relativ andel FFM trots en absolut minskning av den totala FFM. Dessa fynd stödjer hypotesen att GLP-1-analog-inducerad viktminskning är ett resultat av fettförlust snarare än förlust av muskelmassa, vilket kan vara kliniskt relevant för att bevara metabol och funktionell muskelhälsa vid fetmabehandling.

Dessa resultat ligger i linje med tidigare forskning. En systemisk översikt av Karakasis et al. (30), bekräftade att GLP-1-analoger minskar FFM, men samtidigt ökar andelen FFM i relation till FM. I en annan studie av Hansen et al. (31), där man i en randomiserande dubbel-blindad studie undersökte sambandet mellan Semaglutid 1.0 mg vs placebo hos 64 män och kvinnor under 52 veckor fann att FFM/FM kvoten ökat mellan baslinje till slutfas (relative ETD 16.1 %) (-95 % CI 10.4-21.9, $p < 0.001$) hos individer med läkemedelsbehandling vs placebo.

Dock är den kliniska betydelsen av detta fynd fortfarande omdebatterad. Karakasis et al. (32), påpekade att en förlust av FFM potentiellt kan ha negativa konsekvenser för metabol hälsa, särskilt om muskelvolymen minskar, vilket kan öka insulinresistensen och därmed risken för typ 2-diabetes och kardiovaskulär sjukdom. Detta stöds av en metaanalys av Jiao et al. (33), där minskningen av FFM observerades vara större hos individer utan diabetes än hos individer med diabetes. Dock var skillnaden mellan dessa grupper inte statistiskt signifikant, vilket kan bero på att förbättrad

glykemisk kontroll hos diabetiker reducerar glukostoxicitet och inflammation i muskelvävnad.

I motsats till detta har tidigare studier visat på att behandling med GLP-1-analoger kan ha en positiv effekt på muskelmetabolism via ökad mikrovaskulär blodgenomströmning i muskelvävnad som bidrar till en förbättrad ämnesomsättning i muskelcellerna (34). Dessutom har GLP-1-analoger associerats med en skyddande effekt mot muskelnedbrytning och främjande av både muskelmassa och funktion (35, 36). Potentiella orsaker till detta ansåg man vara en minskning av inflammatoriska cytokiner som produceras i musklerna samtidigt som insulinkänsligheten förbättrades, vilket resulterade i en mer effektiv metabolism. Vissa studier har till och med föreslagit att GLP-1-analoger kan bidra till en ökad muskelmassa, muskelfiberstorlek och förbättrad muskelstyrka genom att hämma myostatin och muskeldystrofi-faktorer samt genom att stimulera muskelanabolism via GLP1-medierade signalvägar (37).

Xiang et al. (28), fann att trots en minskning av FFM, observerades ingen påverkan på muskelstyrka, medan muskelstorlek ökade. Dock fick populationen i denna studie i kombination med GLP-1-analoger även livsstilsinterventionsbehandling som inkluderade 150 minuter fysisk aktivitet i veckan vilket misstänks ha varit en av de huvudsakliga orsakerna till de observerade resultaten. Detta bekräftade Lundgren et al. (38), i deras studie där individer med kombinationsbehandling av GLP-1-analoger och träning hade en nämnvärd positiv påverkan på muskelmassan gentemot behandling endast med GLP-1-analoger.

En möjlig förklaring till de observerade skillnaderna i FFM kan vara GLP-1-analogers potentiella påverkan på muskelkomposition. Genom att använda avancerade avbildningstekniker så som datortomografi (DT) eller magnetröntgen (MR) har forskare funnit att man kan särskilja muskeln i två komponenter; muskelarea (ett mått på muskelvolym) och fettinlagring

mellan och i muskler (även kallat myosteatos) genom att beräkna radiodensiteten av muskeln (39). En tidigare studie fann att GLP-1-analoger inte påverkade själva muskelstorleken, utan snarare minskade fettinlagringen i muskeln, vilket kan bidra till bättre muskelkvalitet (40).

En annan intressant observation var att sambandet mellan GLP-1-analoger och den direkta förlusten av FFM tycktes variera beroende på studieduration. I de studier som varade mindre än 20 veckor (26, 27, 29) sågs en tydligare minskning av FFM i jämförelse med studier som pågick under längre perioder (23-25, 28). En potentiell förklaring till detta kan vara den abrupta viktnedgången som de flesta studierna uppvisade i början och som starkare kunde påverka FFM hos dessa individer. I de längre studierna, och framförallt i långtidsstudierna > 52 veckor beskrev man att GLP-1-analoger inte hade någon betydande påverkan på FFM (23, 25, 38), eller att proportionen FFM ökade (41). En möjlig orsak till detta kan vara muskeladaptation till långvarig viktnedgång. I tidigare studier har man funnit att vid viktning via kalori-restriktion, minskar proteinproduktion hos individer med obesitas, medan tidsförlängda kalori-restriktioner tvärtom, kan öka proteinsyntesen och förbättra muskelanpassningen (42).

Styrkor och begränsningar:

Denna litteraturöversikt har flera styrkor. Den inkluderar studier som innefattar en bred patientpopulation, där både kort- och relativt långvariga RCT-studier med olika doser av Semaglutid och Liraglutid analyserades. Detta ger en nyanserad bild av GLP-1-analogers påverkan på FFM, och möjliggör jämförelser mellan olika studiedurationer och interventionsupplägg. Dock finns det också begränsningar. Heterogenitet mellan studier är en viktig faktor, där metoder, urval, interventioner och utfallsmått varierar. En annan begränsning är att fåtal studier varade längre än 52 veckor, vilket gör det svårt att bedöma de långsiktiga effekterna av GLP-1-analoger på FFM. Antal individer som inkluderades i majoriteten av

studierna var också låg vilket begränsar generaliserbarheten. Ytterligare en metodologisk begränsning är att man främst använt sig av DEXA-mätningar som avbildningsteknik för att bedöma kroppsammansättning. DEXA har ingen möjlighet att utvärdera skillnad i GLP-1 behandling och dess effekt på muskelkomposition. Avancerade metoder såsom DT eller MR kan ge mer detaljerad information om förändring i muskelkvalitet och muskelkvantitet, men dessa tekniker har hittills använts i begränsad utsträckning inom detta forskningsområde. Urvalet av studier baserades enbart på sökningar i två databaser, PubMed och Scopus, vilket utgör en metodologisk begränsning då relevanta studier som återfinns i andra databaser potentiellt kan ha exkluderats. Slutligen är det viktigt att notera att denna översikt inte inkluderar en statistisk sammanvägning av resultat. Detta innebär att det inte går att dra kvantitativa slutsatser om effektstorleken av GLP-1-analoger på FFM, vilket hade varit möjligt i en systematisk review eller metaanalys.

Slutsats

Sammanfattningsvis visar denna litteraturöversikt att behandling med GLP-1-analoger minskar FFM i absoluta tal, men kan förbättra kroppssammansättningen genom att öka andelen FFM i relation till FM. Effekten är mer uttalad vid behandling med Semaglutid i högre doser och de längre studierna antyder att muskelvävnad kan bevaras genom en adaptiv respons på viktnskningen. Kombinationsbehandling med GLP-1-analoger och träning har även visat en positiv påverkan på fettfri kroppsmassa jämfört med enbart läkemedelsbehandling. Den kliniska betydelsen av FFM-förlust vid behandling med GLP-1-analoger är dock fortfarande omdebatterad. För framtida forskning rekommenderas mer detaljerade analyser av muskelkomposition och kvalitet med avancerade avbildningstekniker samt långtidsstudier för att förstå den fullständiga effekten av GLP-1-analoger på muskelhälsa och funktion.

Referenser

1. Brauer M, Roth GA, Aravkin AY, Zheng P, Abate KH, Abate YH, et al. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2024;403(10440):2162-203.
2. Damluji AA, Alfaraidhy M, AlHajri N, Rohant NN, Kumar M, Al Malouf C, et al. Sarcopenia and Cardiovascular Diseases. *Circulation*. 2023;147(20):1534-53.
3. Ng M, Gakidou E, Lo J, Abate YH, Abbafati C, Abbas N, et al. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2025;405(10481):813-38.
4. Phelps NH, Singleton RK, Zhou B, Heap RA, Mishra A, Bennett JE, et al. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. 2024;403(10431):1027-50.
5. Dubin RL, Heymsfield SB, Ravussin E, Greenway FL. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist-based agents and weight loss composition: Filling the gaps. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2024;26(12):5503-18.
6. Liu Y, Ruan B, Jiang H, Le S, Liu Y, Ao X, et al. The Weight-loss Effect of GLP-1RAs Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Non-diabetic Individuals with Overweight or Obesity: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2023;118(3):614-26.

7. Moiz A, Filion KB, Toutounchi H, Tsoukas MA, Yu OHY, Peters TM, et al. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss Among Adults Without Diabetes A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Annals of Internal Medicine*. 2025;178(2):199-217.
8. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(3):205-16.
9. Linge J, Birkenfeld AL, Neeland IJ. Muscle Mass and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Adaptive or Maladaptive Response to Weight Loss? *Circulation*. 2024;150(16):1288-98.
10. Folkhälsomyndigheten. Statistik om övervikt och fetma: Folkhälsomyndigheten; 2024 [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/mat-fysisk-aktivitet-overvikt-och-obesitas/overvikt-och-obesitas/statistik-om-overvikt-och-obesitas/statistik-om-overvikt-och-obesitas-hos-vuxna/>].
11. Folkhälsomyndigheten. Samhällskostnader för övervikt och obesitas: Folkhälsomyndigheten; 2025 [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/mat-fysisk-aktivitet-overvikt-och-obesitas/overvikt-och-obesitas/samhallskostnader-for-overvikt-och-obesitas/>].
12. Choi SJ, Files DC, Zhang T, Wang ZM, Messi ML, Gregory H, et al. Intramyocellular Lipid and Impaired Myofiber Contraction in Normal Weight and Obese Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(4):557-64.
13. Sanchez-Rodriguez D, Marco E, Cruz-Jentoft AJ. Defining sarcopenia: some caveats and challenges. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020;23(2):127-32.
14. Heymsfield SB, Brown J, Ramirez S, Prado CM, Tinsley GM, Gonzalez MC. Are Lean Body Mass and Fat-Free Mass the Same or

Different Body Components? A Critical Perspective. *Adv Nutr.* 2024;15(12):100335.

15. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *The Lancet Diabetes and Endocrinology.* 2025;13(3):221-62.
16. Friedman JM. The discovery and development of GLP-1 based drugs that have revolutionized the treatment of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024;121(39):e2415550121.
17. Läkemedelsverket. Saxenda 6 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna: Läkemedelsverket; 2015 [Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/sok-lakemedelsfakta/lakemedel/20140128000026/saxenda-6-mg-ml-injektionsvatska-losning-i-forfylld-injektionspenna>].
18. Läkemedelsverket. Wegovy (semaglutid) och Mounjaro (tirzepatid): Läkemedelsverket; 2024 [Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/lakemedelsmonografier/sok-monografier/wegovy-semaglutid-och-mounjaro-tirzepatid#hmainbody1>].
19. Reddy IA, Stanwood GD, Galli A. Moving beyond energy homeostasis: New roles for glucagon-like peptide-1 in food and drug reward. *Neurochemistry International.* 2014;73(1):49-55.
20. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology: Theory and Practice.* 2005;8(1):19-32.
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj.* 2021;372:n71.
22. Nishikawa-Pacher A. Research Questions with PICO: A Universal Mnemonic. *Publications.* 2022;10(3).

23. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002.
24. Astrup A, Carraro R, Finer 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. *International Journal of Obesity*. 2012;36(6):843-54.
25. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, et al. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1719-30.
26. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(9):1242-51.
27. Grannell A, Martin WP, Dehestani B, Al-Najim W, Murphy JC, le Roux CW. Liraglutide Does Not Adversely Impact Fat-Free Mass Loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2021;29(3):529-34.
28. Xiang J, Ding XY, Zhang W, Zhang J, Zhang YS, Li ZM, et al. Clinical effectiveness of semaglutide on weight loss, body composition, and muscle strength in Chinese adults. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(20):9908-15.
29. Kadouh H, Chedid V, Halawi H, Burton DD, Clark MM, Khemani D, et al. GLP-1 Analog Modulates Appetite, Taste Preference, Gut Hormones, and Regional Body Fat Stores in Adults with Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):1552-63.
30. Karakasis P, Patoulias D, Fragakis N, Mantzoros CS. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and co-agonists on body composition: Systematic review and network meta-analysis. *Metabolism*. 2025;164:156113.
31. Hansen MS, Wölfel EM, Jeromdesella S, Møller J-JK, Ejersted C, Jørgensen NR, et al. Once-weekly semaglutide versus placebo in

- adults with increased fracture risk: a randomised, double-blinded, two-centre, phase 2 trial. *eClinicalMedicine*. 2024;72:102624.
32. Stefanakis K, Kokkorakis M, Mantzoros CS. The impact of weight loss on fat-free mass, muscle, bone and hematopoiesis health: Implications for emerging pharmacotherapies aiming at fat reduction and lean mass preservation. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 2024;161.
33. Jiao R, Lin C, Cai X, Wang J, Wang Y, Lv F, et al. Characterizing body composition modifying effects of a glucagon-like peptide 1 receptor-based agonist: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(1):259-67.
34. Szekeres Z, Nagy A, Jahner K, Szabados E. Impact of Selected Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Serum Lipids, Adipose Tissue, and Muscle Metabolism—A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(15):8214.
35. Li Z, Ni CL, Yao Z, Chen LM, Niu WY. Liraglutide enhances glucose transporter 4 translocation via regulation of AMP-activated protein kinase signaling pathways in mouse skeletal muscle cells. *Metabolism*. 2014;63(8):1022-30.
36. Wang N, Tan AWK, Jahn LA, Hartline L, Patrie JT, Lin S, et al. Vasodilatory Actions of Glucagon-Like Peptide 1 Are Preserved in Skeletal and Cardiac Muscle Microvasculature but Not in Conduit Artery in Obese Humans With Vascular Insulin Resistance. *Diabetes Care*. 2020;43(3):634-42.
37. Hong Y, Lee JH, Jeong KW, Choi CS, Jun HS. Amelioration of muscle wasting by glucagon-like peptide-1 receptor agonist in muscle atrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(4):903-18.
38. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, et al. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(18):1719-30.

39. Ahn H, Kim DW, Ko Y, Ha J, Shin YB, Lee J, et al. Updated systematic review and meta-analysis on diagnostic issues and the prognostic impact of myosteatorsis: A new paradigm beyond sarcopenia. *Ageing Research Reviews*. 2021;70:101398.
40. Kakegawa T, Sugimoto K, Saito K, Yunaiyama D, Araki Y, Wada T, et al. Favorable liver and skeletal muscle changes in patients with MASLD and T2DM receiving glucagon-like peptide-1 receptor agonist: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(23):e38444.
41. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Gaal LFV, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(11):989-1002.
42. Villareal DT, Smith GI, Shah K, Mittendorfer B. Effect of weight loss on the rate of muscle protein synthesis during fasted and fed conditions in obese older adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(9):1780-6.