

# Semaglutide vid behandling mot obesitas – en kartläggning av aktuellt forskningsläge.

Författare:  
Daniel Brandin, ST-läkare  
Centrumpraktiken, Kungälv

Rapport: 280635 FoU i VGR, 2023

Marius Pärleman Björk  
Göteborg, 230628

**Litteraturstudie 2023**

FoU i VGR: [<https://www.researchweb.org/is/vgr/project/280635>]

Utförd under ST i allmänmedicin, Göteborg/Södra Bohuslän  
inom kurs *MFM340 Forskningsmetodik för hälso- och sjukvårdsanställda*, 10,5 hp  
Kursort: Göteborg

**Handledare:**

Marcus Praetorius Björk, Forsknings- och innovationsledare, FoUUI-centrum  
primär och nära vård, Göteborg och södra Bohuslän

**Studierektor:**

Karin Hed, Specialistläkare i Allmänmedicin

# Sammanfattning

## Bakgrund

Obesitas är ett vanligt förekommande sjukdomstillstånd som ökar risken för ett brett spektrum av allvarliga sjukdomar. Att behandla obesitas är viktigt inte bara för det enskilda patientfallet, men också ur ett större samhällsperspektiv. Behandlingsmöjligheterna för obesitas är i dagsläget livsstilintervention med fokus på kost och fysisk aktivitet, kirurgisk åtgärd samt farmakologisk behandling. Det har visat sig vara utmanande att hitta ett effektivt och säkert läkemedel mot obesitas. De tre substanser som är godkända att användas i Sverige idag har i bästa fall marginell effekt. Ett läkemedel som idag används mot diabetes, Semaglutide, har visat sig ge en signifikant viktne­dgång hos patienter med diabetes.

## Syfte

Syftet med denna studie är att kartlägga kunskapsläget gällande läkemedlet Semaglutide som behandling mot obesitas, utan samtidig diabetes.

## Metod

Arbetet är upplagt som vid en litteraturöversikt, utformat enligt Arksey och O'Malleys metodologi. Databasinsamling har skett genom sökning i databas Pubmed och Scopus, och därefter har urvalsprocess skett.

## Resultat

Elva RCT har gått igenom där man undersökt Semaglutide mot obesitas utan samtidig diabetes. Studierna uppvisade liknande upplägg där man jämfört Semaglutide med placebo, och i två studier även med Liraglutide. Samtliga studier var dubbelblindade. Huvudsakligt primärt utfallsmått var viktne­dgång, med resultat i storleksordning 13,8–17,9% genomsnittlig viktminskning efter drygt ett år. En del studier undersökte även påverkan på aptit, kontroll över ätande och påverkan på tömning av magsäcksinnehåll. Sekundära utfallsmått var påverkan på BMI, midjemått, systoliskt och diastoliskt blodtryck, HbA1c, lipidstatus, SF36 (frågeformulär med självskattning av fysisk funktionsförmåga), CRP och serum-

insulin. Sammanfattningsvis sågs tydliga positiva effekter i dessa avseenden vid behandling med Semaglutide. I en stor andel av studierna redogjorde man även för angivna negativa händelser.

## Konklusion

Semaglutide som behandling mot obesitas är välundersökt och visar preliminärt lovande resultat. Det behövs ytterligare forskning, inte minst utifrån ett längre tidsperspektiv med och utan behandling för att utröna långtidseffekt av behandling och långtidsbiverkningar.

### *Nyckelord*

Semaglutide, Obesitas

# Innehållsförteckning

Bakgrund.....	1
<i>Patofysiologi</i> .....	1
<i>Behandling mot obesitas</i> .....	2
Syfte.....	5
Metod.....	5
<i>Studiedesign</i> .....	5
<i>Urval och sökstrategi</i> .....	5
<i>Datainsamling och analys</i> .....	7
Resultat.....	7
Diskussion .....	15
Konklusion.....	18
Referenslista.....	19

## Bakgrund

Obesitas är ett komplext, multifaktoriellt tillstånd som numera också klassificeras som ett eget sjukdomstillstånd (1). Obesitas definieras av WHO som en överdriven ansamling av fett hos en individ med risk för negativ påverkan av hälsa (2). Inom svensk litteratur och i klinisk vardag används också termen fetma som kan anses vara likställt med termen obesitas. I denna artikel kommer endast termen obesitas att användas.

Måttet Body Mass Index (BMI) används för att diagnosticera obesitas och diagnosen sätts vid  $BMI \geq 30$  (3). Övervikt definieras som  $BMI 25,0 - 29,9$ . Antalet människor som lider av obesitas är stigande och i relativt nya studier från bland annat 2021 uppskattas att 650 miljoner vuxna människor lider av obesitas världen över (4). Obesitas har visat sig öka risken för ett flertal sjukdomar och tillstånd. Obesitas ökar risken för metabola sjukdomar så som diabetes mellitus typ 2, hyperlipedemi och Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) (5). Vidare ses koppling till ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar så som högt blodtryck, ischemisk hjärtsjukdom och ischemisk stroke (6). Obesitas ökar också risken för att drabbas av artros, depression och Alzheimers sjukdom (7). Man har även sett koppling till ökad risk för flertal cancersjukdomar, främst i bröst, ovarier, prostata, lever, njure och kolon (7). Individer med obesitas och har också visat sig ha sämre livskvalitet, där det finns en koppling till grad av sänkt livskvalitet kopplat till ökad grad av obesitas (8).

### ***Patofysiologi***

Den grundläggande orsaken till utvecklande av obesitas har länge ansetts vara överskott av energi persisterande under lång tid, med obalans mellan intag/upptag av kalorier kontra kalorier som förbrukas. Det finns teorier som menar att det funnits evolutionära fördelar med att snabbt kunna ta upp och lagra mycket energi som beredskap för perioder med sämre tillgång till föda (9). Numera är tillgången på föda och energi betydligt mer lättillgänglig för många människor och en del föda är mer energirik vilket lett till att vi i modern tid i stället ser negativa hälsoeffekter av detta överflöd av energi och kalorier.

Både arv och miljö verkar ha inverkan på risken att utveckla obesitas. Studier har visat att barn där en av föräldrarna har obesitas har en trefaldigt ökad risk att själva utveckla obesitas, och barn där bägge föräldrar har obesitas har en tiofaldigt ökad risk att utveckla obesitas (10). Tvillingstudier där man undersökt hela DNA-genom i försök att förstå vilka genetiska loci som är kopplade till obesitas har föreslagit bland annat 26 tätt associerade "Single Nucleotide Polymorphism" (SNP, eller även benämnt "snip") och vidare 291 nominellt associerade SNPs vid närmare genanalys (11). Utifrån detta uppskattar man att 40-70 % av obesitas kan härledas till genetiska faktorer som i sin tur har en mångfasetterad påverkan på bland annat ökat kaloriintag, annorlunda hungerkänsla, sämre kontroll av överätande och ökad inlagring av energi (11). På senare år har det forskats mycket kring den mikrobiella tarmfloran och dess inverkan på upptag av energi, ämnesomsättning och påverkan på BMI (11). Man har även belyst vikten av incretiner, hormoner som produceras i magtarmkanalen där Glucaon-like Peptide-1 (GLP-1) har visat sig vara särskilt intressant ur farmakologiskt perspektiv som angreppspunkt vid farmakologisk behandling och beskrivs mer nedan (12).

### ***Behandling mot obesitas***

Behandling mot obesitas kan grovt indelas i 3 modaliteter; livsstilsintervention, kirurgisk behandling och farmakologisk behandling.

Livsstilsintervention har länge ansetts vara den grundläggande pelaren i behandling mot obesitas. Den vilar i sin tur på två angreppspunkter; kost och fysisk aktivitet. Vad gäller kost syftas både till att minska det totala kaloriintaget (13), men också uppsättningen av kosten (primärt relationen mellan kolhydrater, fett och protein) (14). I Sverige har livsmedelverket sedan länge använt "tallriksmodellen" som rådgivande riktlinje till befolkningen och pedagogisk modell för att beskriva just detta, både utifrån viktreglerande effekt men också för att förebygga obesitas (15). Fysisk aktivitet anses ha en gynnsam, viktninskade effekt genom att man förbrukar energi i samband med aktivitet. Den viktninskande effekten beskrivs dock i regel som blygsam, men samtidigt påpekas att fysisk aktivitet har flera sekundära gynnsamma effekter avseende muskeluppbyggnad, insulinkänslighet, uppregerad fett- och kolhydratmetabolism, minskat blodtryck, förändrad lipidsammansättning i blodet, mm (16). Sedan

många år tillbaka har även folkhälsomyndigheten gått ut med stödjande riktlinjer gällande fysisk aktivitet, och begreppet Fysisk aktivitet på Recept (FaR) har introducerats som metod och verktyg för sjukvårdspersonal för att främja fysisk aktivitet (17).

Den framträdande utmaningen med livsstilsintervention är att upprätthålla dessa insatser över längre tid och har visat sig vara en stor utmaning både för patienter och sjukvård. Framgångsfaktorer som belysts i detta sammanhang är behandlingsprogram där man gett handledning och socialt stöd (18). Enskild dietär modifikation har visat sig mer effektivt vid jämförelse med att endast fokusera på fysisk aktivitet (18).

Kirurgisk behandling har länge varit ett alternativ till livsstilsintervention beskriven ovan. Redan 1991 etablerades riktlinjer och indikation för obesitaskirurgi i USA av National Institutes of Health Consensus Panel (19). Bakgrunden till detta var i första hand att minska på alla de komplikationer som obesitas medför. Man valde då att sätta gräns för obesitaskirurgi vid BMI > 40 samt vid BMI > 35 med samtidig komorbiditet (ex diabetes mellitus typ 2, hjärtsjukdom, lungsjukdom, mm). Denna indikation gäller än idag och är etablerad praxis i Sverige. De vanligaste kirurgiska metoderna som används idag är Gastric Bypass samt gastric sleeve. Man har sett övertygande resultat gällande både viktminskning efter operation samt sekundära effekter med minskad förekomst av högt blodtryck, diabetes och förbättrat lipidstatus (20). Potentiella biverkningar av kirurgi är stora, både på kort och lång sikt. Mortalitet i samband med operation har angetts till så mycket som 2 % i studie från 2004 (21). Risk för långtidskomplikationer varierar i olika studier, men har angetts till 9-14 %, där risk för ileus är särskilt viktigt att ta hänsyn till utifrån tillståndets allvarlighetsgrad (22). Gastric Bypass medför i regel också försämrat upptag av calcium, järn och vitamin B12 och kräver livslång monitorering och substitution (23).

Fram till relativt nyligen har det inte funnits någon farmakologisk behandling mot obesitas tillgänglig för allmänheten. Mer än 20 olika läkemedel har introducerats sedan 1930-talet men samtliga har dragits tillbaka på grund av allvarliga biverkningar (24). Numera finns totalt fem substanser tillgängliga, varav tre är godkända för bruk i Europa; Orlistat, Liraglutide och Bupropion. Den

viktninskade effekten av dess läkemedel beskrivs som marginell (12). Liraglutide är en GLP-1-analog. GLP-1 är ett hormon som påverkar flera system i kroppen. Det har en blodsockerminskade effekt genom att stimulera frisättning av insulin och hämma frisättning av glukagon. Detta sker genom påverkan av celler i pankreas. GLP-1 har även en centralt verkande funktion genom att minska aptit och öka mättnadskänsla. Man har även sett lokala mekanismer i magsäcken med minskad mobilitet och förlångsammat tömning av magsäcksinnehåll (12). GLP-1-analoger etablerades på läkemedelsmarknaden i USA 2005 och Europa 2006 i form av läkemedlet Exenatide. Detta blev då godkänt för att behandla diabetes mellitus typ 2 vilket visat sig vara framgångsrikt utifrån god blodsockerminskade effekt (25). Sedan dess har flera olika beredningsformer kommit; daglig subkutan injektion (Liraglutide, godkänt 2009), veckovis långverkande subkutan injektion (Semaglutide, godkänt 2019) och oral administration med daglig tablett (Semaglutide – Rybelus, godkänt 2020). Hittills har endast Liraglutide blivit godkänt för att behandla obesitas.

Semaglutide är en långverkande version av GLP-1-analog och används numera i klinisk praxis för behandling av diabetes mellitus typ 2 med genomgående bra resultat i detta avseende. Semaglutide har även visat sig minska risken för kardiovaskulär mortalitet, hjärtinfarkt och stroke för patienter med diabetes mellitus typ 2 (26). I studier av diabetes-patienter som fått Semaglutide i injektionsform har man även sett en kliniskt signifikant viktning hos patienter med samtidig obesitas, vilket tolkats som en gynnsam sekundär bieffekt (27). Detta har öppnat upp för en ny infallsvinkel i forskningen av detta läkemedel.

Att behandla obesitas är sammanfattningsvis viktigt inte bara för det enskilda patientfallet, men också ur ett större samhällsperspektiv. Nuvarande läkemedelsalternativ har endast marginellt viktminskande effekt, kirurgi medför risker för komplikationer och livsstilsåtgärder har visat sig vara svåra att genomföra. Det är därför av stor prioritet inom sjukvården att hitta framtida fungerande behandlingsstrategier utifrån en tydligt ökande prevalens.

## Syfte

Att kartlägga aktuellt forskningsläge gällande Semaglutid som behandling mot obesitas.

## Metod

### *Studiedesign*

Utifrån projektets syfte att kartlägga aktuellt kunskapsläge gällande behandling med Semaglutide mot obesitas har arbetat lagts upp som vid en kartläggande litteraturöversikt (som i engelsk terminologi benämns scoping review). Arbetet följer det ramverk som Arksey och O'Malleys metodologi anger (28). I korthet innebar detta att först identifiera frågeställningar och syfte, därefter finna relevanta studier, selektion av inkluderade studier utifrån inklusions- och exklusionskriterier, insamling av data och till sist summera och rapportera data.

### *Urval och sökstrategi*

Eftersom Semaglutide är ett läkemedel som idag används för i första hand diabetes mellitus typ 2 finns det mycket publicerat material gällande detta läkemedel. I denna litteraturöversikt är ju dock syftet att studera kunskapsläge gällande behandling mot obesitas och därför granskas endast artiklar som studerat just detta. Därför har följande "PICO" utarbetats som utgångspunkt för sökstrategi och granskning av ingående artiklar.

**Patientpopulation:** Patienter med obesitas (eller övervikt), utan samtidig diabetes mellitus typ 2.

**Intervention:** Behandling med Semaglutide.

**Control:** Placebo.

**Outcome(s):** Viktminskande effekt. Sekundära utfallsmått. Negativa händelser.

Sökning har skett i databasen PubMed samt Scopus. Redan tidigt vid den preliminära sökningen framkom att det finns en stor mängd publicerade artiklar på ämnet, och därför avgränsades sökningen för att endast inkludera Randomized Controlled Trials (RCT). Detta motiveras främst utifrån att effektmåttet är det mest relevanta (och kliniskt intressanta), vilket i regel är det man undersöker i en RCT. Söksträngen som använts i databasen PubMed och Scopus är [Semaglutide AND (obesity OR overweight)]. Då detta läkemedel och kunskapsområde är relativt nytt bedömdes det inte nödvändigt att exkludera någon artikel baserat på publikationsdatum. Utifrån ovanstående ”PICO” har samtliga artiklar som involverar patienter med diabetes mellitus typ 2 exkluderats. Det bedömdes inte aktuellt att exkludera artiklar utifrån vilken ålderskategori på patientpopulation man undersökt, och motiveras utifrån att vi här vill kartlägga den forskning som finns inom området oberoende ålder.

**Inklusionskriterier:**

- RCT som undersöker patienter med obesitas och behandling Semaglutide

**Exklusionskriterier:**

- Patienter med diabetes typ 2
- Studier som saknar (eller oklarheter kring) etiskt godkännande

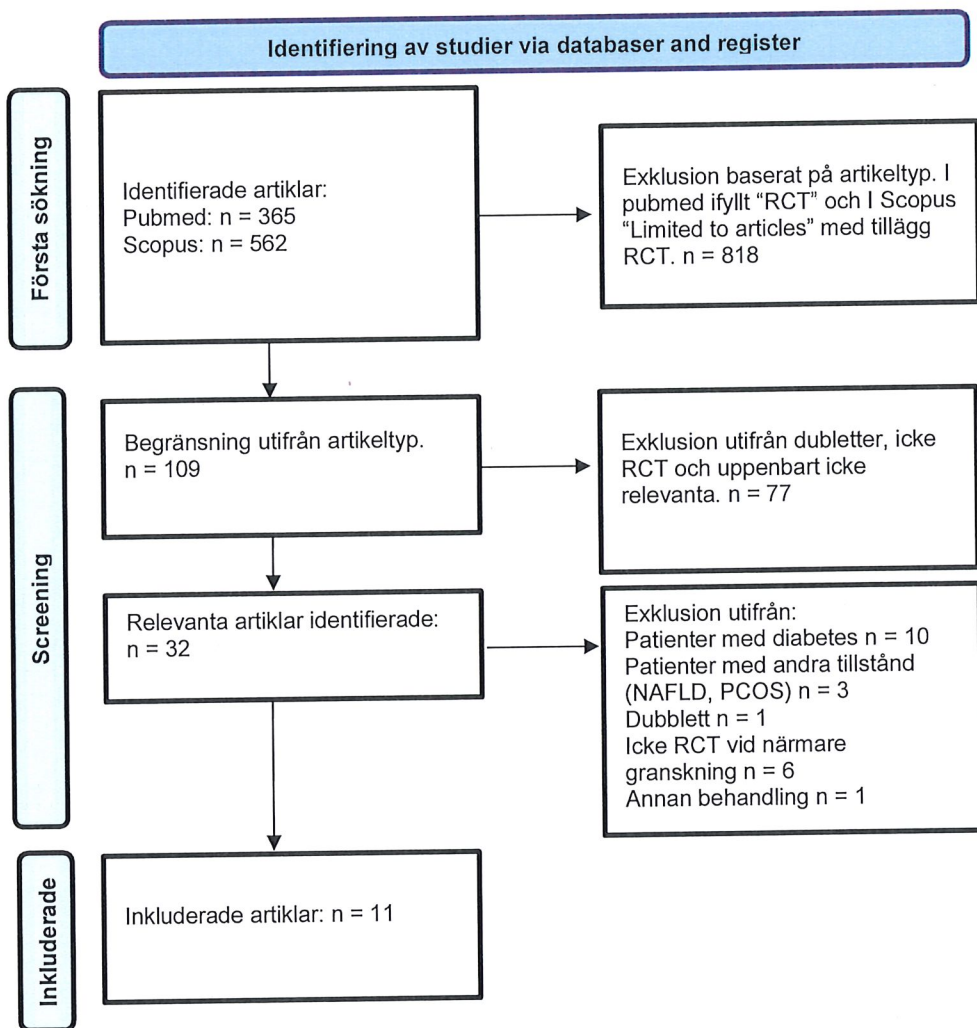
## ***Datansamling och analys***

Datansamling och sökning utfördes 14:e mars 2023. Sökning är gjord enligt beskrivning under metod.

## **Resultat**

Söksträngen [Semaglutide AND (obesity OR overweight)] i PubMed gav resultatet 365 artiklar och i Scopus 562 artiklar. Därefter exkluderades alla artiklar som inte var RCT vilket ledde till att endast 109 artiklar var kvar. Vid genomgång av titel och delvis abstract av dessa framkom flertalet dubletter, icke RCT och uppenbart icke relevanta artiklar. Efter detta kvarstod 32 artiklar, samtliga publicerade mellan 2012 – 2023. Dessa 32 artiklar har sedan granskats mer ingående genom att först granska titel, därefter abstract, och till sist fulltext.

10 artiklar exkluderades på grund av att man undersökt patienter med diabetes mellitus typ 2. Tre artiklar exkluderades eftersom man ej undersökt patienter med obesitas eller övervikt (en där man undersökt patienter med NAFLD, två där man undersökt patienter med Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)). En artikel visade sig vara dublett. En artikel exkluderas då man istället tittat på annan typ av behandling och bedömdes inte relevant. Ytterligare sex artiklar exkluderas då dessa vid närmare granskning inte visade sig vara RCT, se Figur 1.



**Figur 1.** Sammanfattning av funna artiklar och urvalsprocess.

Totalt inkluderades elva artiklar i studien. Dessa redovisas översiktligt i Tabell 1.

Samtliga inkluderade studier uppvisade ett liknade upplägg där man jämförde patienter med obesitas som får Semaglutide och placebo. Två av studierna jämförde också med läkemedlet Liraglutide (31, 33). Samtliga studier var dubbelblindade. En artikel undersökte en yngre patientpopulation med ålder 12-18 år, och rapporterade ett liknade resultat som övriga studier (som endast undersökt vuxna) (29). Man kan konstatera att studierna är publicerade i välkända tidskrifter med genomgående hög ”Impact factor”. Många av studierna hade en relativt stor studiepopulation, genomgående väl matchade grupper och presenterades på ett tydligt sätt i en tabell. En stor andel av studiepopulationerna bestod av kvinnor (70–80%). Rekrytering av patienter skedde i merparten av studierna från multipla centra, ofta spridda över flera världsdelar.

Merparten av studierna undersökte huvudsakligen viktne­d­gång som primärt utfallsmått. Tre av studierna fokuserade mer på att undersöka påverkan på aptit, kontroll över ätande samt påverkan på tömning av magsäcksinnehåll. En studie tittade specifikt på glukos- och lipidmetabolism. Sju av studierna redovisade även flertal sekundära utfallsmått i tabellform där man bland annat undersökte påverkan på BMI, midjemått, systoliskt och diastoliskt blodtryck, HbA1c, lipidstatus, SF36 (frågeformulär med självskattning av fysisk funktionsförmåga), CRP och serum-insulin. I samma sju studier redogjorde man även för angivna negativa händelser (s k ”Adverse events”) i en egen tabell.

Merparten av studierna (8 av 11) undersökte dosen 2,4 mg som subkutan injektion veckovis, ofta i ett upp­trappande förfarande som angavs på ett liknande sätt i samtliga studier. Likaså ska påpekas att merparten av studierna (8 av 11) också angav livsstilsintervention som tilläggsbehandling för både behandlingsgrupp och placebo­grupp. Detta har man beskrivit på ett standardiserat sätt, och innebar besök med uppföljande samtal hos dietist var 4:e vecka under studietiden.

**Tabell 1**

Referens	Tidskrift, publiceringsår	Studiedesign	Antal deltagare "N"	Duration	Dos	Primärt utfallsmått	Sekundära utfallsmått	Redovisas biverkningar
Rubino et al (30)	<i>JAMA</i> , 2021	Parallell, tvåarmad - Semaglutide vs placebo 2:1 ratio	902	68 v	Semaglutide 2,4 mg	viktminskning i %	BMI, midjemått, systBT, diaBT, SF36, HbA1c, fasteglukos, lipider, faste-insulin	Ja
Rubino et al (31)	<i>JAMA</i> , 2022	Parallell, trearmad - Semaglutide vs Liraglutide vs pooled placebo 3:1:3:1 ratio	338	68 v	Semaglutide 2,4 mg, Liraglutide 3,0 mg	viktminskning i %	BMI, midjemått, systBT, diaBT, HbA1c, fasteglukos, lipider, fasteinsulin, CRP	Ja
Wilding et al (32)	<i>New England Journal of Medicine</i> , 2021	Parallell, tvåarmad - Semaglutide vs placebo 2:1 ratio	1961	68 v	Semaglutide 2,4 mg	viktminskning i %	BMI, midjemått, systBT, diaBT, SF36, HbA1c, fasteglukos, lipider, CRP	Ja
O'neil et al (33)	<i>Lancet</i> , 2018	Parallell, flerarmad - Semaglutide vs Liraglutide vs placebo	957	52 v	Semaglutide 2,4 mg, Liraglutide 3,0 mg	viktminskning i %	BMI, midjemått, systBT, diaBT, HbA1c, fasteglukos, lipider, CRP	Ja
Wadden et al (34)	<i>JAMA</i> , 2021	Parallell, tvåarmad - Semaglutide vs placebo 2:1 ratio	611	68 v	Semaglutide 2,4 mg	viktminskning i %	BMI, midjemått, systBT, diaBT, SF36, HbA1c, fasteglukos, lipider, CRP	Ja
Weghuber et al (35)	<i>New England Journal of Medicine</i> , 2022	Parallell, tvåarmad - Semaglutide vs	201	68 v	Semaglutide 2,4 mg	minskat BMI i %	BMI, midjemått, systBT, diaBT, HbA1c, lipider	Ja

		placebo 2:1 ratio	102v	Semaglutide 2,4 mg	viktninskning i %	Ja	
Garvey et al (36)	<i>Nature Medicine, 2022</i>	Parallell, tvåarmad - Semaglutide vs placebo 1:1 ratio	304	102v	Semaglutide 2,4 mg	viktninskning i % BMI, midjemått, systBT, diaBT, HbA1c, fasteglukos, lipider, CRP, faste-insulin	Ja
Blundell et al (37)	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism, Wiley, 2017</i>	Parallell, tvåarmad - Semaglutide vs placebo 1:1 ratio	56	31 v (2 perioder inkl washout)	Semaglutide 1,0 mg	energiintag vid lunch efter standardiserad frukost	Nej
Friedrichsen et al (38)	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism, Wiley, 2020</i>	Parallell, tvåarmad - Semaglutide vs placebo 1:1 ratio	72	20 v	Semaglutide 2,4 mg	magtömningshasti ghet	Nej
Hjerpsted et al (39)	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism, Wiley, 2017</i>	Parallell, tvåarmad - Semaglutide vs placebo 1:1 ratio	30	31 v (2 perioder inkl washout)	Semaglutide 1,0 mg	Glukos- och lipidmetabolism	Nej
Wharton et al (40)	<i>Obesity, 2022</i>	Parallell, tvåarmad - Semaglutide vs placebo 1:1 ratio	174	104 v	Semaglutide 2,4 mg	känsla av kontroll över ätande, craving, mättadskänsla, hungerkänsla	Nej

## Primärt utfallsmått

I sju studier (se Tabell 1) angavs viktninskade effekt som primärt utfallsmått, och definierades som genomsnittlig viktninskning i procent i sex av sju fall, och i ett fall som procentuell minskning i BMI. I två studier redovisades också genomsnittlig viktninskning i procent, men som ett sekundärt utfallsmått. Sammanfattningsvis kunde man påvisa en signifikant klinisk effekt med resultat som varierade i storleksordning 13,8–17,9% genomsnittlig viktninskning med Semaglutide som behandling (där placebo i jämförelse gett genomsnittlig viktninskning i storleksordning 1,9–5,7%). Många studier redovisade även andel som uppnått 5-10-15-20 % total viktninskning under studietiden, och kunde presentera likande, kliniskt signifikanta resultat med betydligt bättre odds att uppnå detta med behandling jämfört med placebo. Studietiden som angavs var i regel 52–68 veckor. I två studier angavs dock en längre studieperiod på 104 veckor och visade då på ytterligare tilläggseffekt med viktninskning, även om det bör påpekas att det fanns en tydlig platåtendens efter ca ett års tid där den större viktninskande effekten sågs (36, 40). Vidare hade man i en stor studie (N=902) ett intressant upplägg där hela gruppen initialt fick behandling i 20 veckor där genomsnittlig viktninskning var 10,6 % och sedan fick en grupp fortsatt behandling och en grupp placebo i ytterligare 48 veckor. Gruppen som fick behandling hade en genomsnittlig ytterligare viktninskning på 7,9 % medan gruppen som fick placebo istället visade en genomsnittlig viktökning på 6,9 % (30) .

I en mindre studie (N=56) tittade man i stället på hur Semaglutide påverkar aptit och energiintag efter intag av en standardiserad frukost, och redovisade kliniskt signifikanta resultat med minskat energiintag vid lunch (-1255Kj i gruppen som fått Semaglutide jämfört med placebo). Man såg också association med minskat totalt energiintag över dygnet på -24 % (-3036 Kj) genomsnittligt energiintag med Semaglutide. Vidare sågs förbättrat fastande aptit-score, minskat sug ("cravings") och bättre kontroll av matintag (37). I en annan mindre studie (N=72) undersökte man hur Semaglutide påverkar magsäckens förmåga/hastighet att tömma magsäcksinnehåll. Man visade att Semaglutide förlångsamar tömningshastighet med 8 % jämfört med placebo (vilket man studerade genom att mäta

koncentration av läkemedlet Paracetamol 5 h efter intag av måltid) (38). Man visade också att detta minskar energiintag, minskar hunger, ökar mättnad och medför viktninskning i nivå med övriga ovanstående studier. En studie undersökte även effekt gällande glukos- och lipidmetabolism och påvisade en gynnsam effekt i bägge avseenden (39). I korthet påvisade man att Semaglutide medför minskade nivåer av fasteglukos, ökade nivåer av insulin- och C-peptid (talades för en minskad insulinresistens) samt minskade nivåer av fasteglukagon. Vidare sågs minskade nivåer av total-kolesterol och HDL, samt minskade fastenivåer av både triglycerider och LDL.

## **Sekundära utfallsmått**

Sju av elva ingående studier (se Tabell 1) redovisade en mängd sekundära utfallsmått, presenterade i tabellform med främst fokus kring kvantitativt mätbara resultat. Samtliga dessa sju artiklar hade tittat närmre på förändringar i midjemått, systoliskt och diastoliskt blodtryck, lipidstatus, fasteglukos och HbA1c. Fem studier hade tittat på förändring i nivå av CRP. Tre av artiklarna hade även tagit med måttet SF36, vilket är en standardiserad hälsoenkät som täcker in flera delar av självskattad hälsa, i detta avseende dock endast undersökts mått på självskattad fysisk funktionsförmåga.

I behandlingsgrupperna sågs minskning av midjemått i storleksordning -12,7 till -16,5 cm, samtliga statistiskt signifikanta. Man såg även minskning av systoliskt blodtryck i storleksordning -2,7 till -10,3 mmHg, samtliga statistiskt signifikanta. Man presenterade även värden som påvisade marginellt minskat diastoliskt blodtryck, men tyvärr redovisades ej p-värde i fem av studierna, och i en studie ses icke signifikans, och sammantaget alltså svårt att uttala sig om samband. Lipidstatus (fastande) presenterades uppdelat i total-kolesterol, HDL, LDL, VLDL, och triglycerider. Man påvisade genomgående minskade värden, och mest uttalat avseende triglycerider och VLDL där bägge minskade i storleksordning 18-28% från uppstart av studierna (samtliga med statistisk signifikans). Man påvisade vidare gynnsamma effekter avseende både fasteglukos och HbA1c-nivåer, vilket också är att förvänta utifrån att detta används mot diabetes. Fasteglukos minskade i storleksordning -6,7 till -10,3 mg/dL och HbA1c minskade i storleksordning 0,2

till 0,5 uttryckt i procentenheter enligt DCCT (ett annat sätt att uttrycka HbA1c jämfört med vad Europa numera använder). I de tre studier man hade undersökt skillnad i SF36-score sågs en marginell ökning av värdet (dvs att patienterna i behandlingsgrupperna självskattat sin fysiska förmåga något bättre än i placebo-grupperna).

C-reaktivt protein (i dagligt tal även kallat "CRP" eller "snabbsänka") är ett specifikt mått på inflammation i kroppen. I fem av inkluderade studier påvisade man en markant procentuell minskning av detta värde i storleksordning 53–60%. Det framgick dock inte vad de faktiska ursprungsvärdena var, utan alltså endast procentuell minskning. Det är värt att påpeka att normala CRP-värden i regel är mycket låga, varför även en liten faktisk skillnad i siffra kan ge stort procentuellt utslag.

## **Negativa händelser**

I sju studier (se Tabell 1) studerade man även negativa händelser (benämnt "Adverse events" samt "Serious adverse events"). Resultaten från dessa studier var slående lika och visade på en generellt hög andel som drabbades av någon form av negativ händelse under studierna, storleksordning 79–96 %. Det ska dock påpekas att samtliga studier hade närmast identiska siffror av negativa händelser i både behandling- och placebo-grupp. De vanligaste rapporterade biverkningarna var GI-biverkningar, huvudsakligen illamående, förstoppning och diarré (i fallande ordning). Dessa beskrevs som milda till moderata, och i regel övergående. Mer allvarliga negativa händelser ("Serious adverse events") angavs till 2,3–11%, och hade större variation, där det dock generellt inte var helt lätt att säkerställa association till läkemedel då likande siffror genomgående presenterades även för placebo-grupper. Samtliga artiklar hade dock tagit upp en något ökad förekomst av mild-moderat pancreatit samt gallstensrelaterade besvär (inklusive enstaka kolecystit). Ingen av studierna hade kunnat påvisa dödsfall kopplade till behandlingen.

## **Etiska aspekter i inkluderade studier**

Samtliga elva ingående studier var sponsrade av läkemedelsföretag, och samtliga huvudförfattare och merparten av medförfattare har angett s k ”Conflict of interest” i detta avseende. Detta får väl dock anses vara praxis inom denna typ av större läkemedelsstudier. Samtliga studier hade även etiskt godkännande, och angett att studierna är utförda enligt etiska principer för forskning fastställda i ”Declaration of Helsinki” (41).

## Diskussion

Semaglutide används i klinisk praxis för att behandla diabetes mellitus typ 2. Man har visat att patienter med diabetes som får detta läkemedel ofta går ner i vikt som en gynnsam sekundär effekt (42). Syftet med denna litteraturöversikt var dock att kartlägga det aktuella forskningsläget gällande Semaglutide som behandling mot obesitas, utan samtidig diabetes. Fokus i arbetet har varit genomgång av relevanta RCT inom området efter systematisk sökning av artiklar. Huvudfynden kan sammanfattas i att man undersökt viktminskade effekt som primärt utfallsmått och redovisat lovande resultat. Flertal sekundära utfallsmått har identifierats och visar också lovande resultat med positiva hälsoeffekter avseende samtliga domäner inom metabola syndromet. Man har redogjort för negativa händelser och kan sammantaget konstatera att det är frekvent, men i regel milda-moderata och övergående.

Den viktminskade effekten av Semaglutide i storleksordning 13,8-17,9% är kliniskt signifikant utifrån nuvarande begränsningar i behandlingsarsenalen av obesitas. När man också väger in övriga metabolt fördelaktiga effekter förefaller detta läkemedel mycket intressant som en framtida behandling för flera domäner inom det metabola syndromet (43). När man jämför med tidigare forskning gällande andra GLP-1-analoger förefaller Semaglutide vara betydligt mer effektivt (44).

Merparten av studierna har undersökt effekt av 1 års behandling. Det är intressant att de två studier som undersökt längre tids behandling, 2 år, visar på en

ytterligare gynnsam viktminskade effekt, men dock sparsam. En artikel som inte inkluderades i denna analys eftersom den inte definitionsmässigt ansågs vara en egen RCT ("extension analysis" av en inkluderad RCT) visade däremot att patienter som slutade med behandling (N=327) gick upp i vikt ånyo ett år efter avslutad behandling (patienterna gick i genomsnitt upp 2/3 av uppnådd viktminskning) (45). Man antyder i konklusionen i denna artikel att långtidsbehandling kan vara nödvändigt, vilket också återigen belyser svårigheterna med att behandla obesitas ur ett längre tidsperspektiv, vilket överensstämmer med tidigare och aktuella behandlingsregimer (18).

Något som genomgående också framkommer är att grupper som fått behandling med placebo också uppnått viktminskade effekt (1,9–5,7%), om än inte lika uttalat som behandlingsgrupperna. Detta skulle kunna ses som ett mått på effekt av livsstilsintervention (som både behandling- och placebogrupperna fått), och är kliniskt intressant utifrån att livsstilsintervention är kostnadseffektivt (46). Det är oklart om Semaglutide mot obesitas är kostnadseffektivt. Tidigare studier där man undersökt kostnadseffektivitet av övriga läkemedel mot obesitas har inte kunnat påvisa tydlig kostnadseffektivitet (47).

Kartläggningen visar också att man undersökt flera sekundära utfallsmått med genomgående positiva utfall avseende flera parametrar. Det ska påpekas att detta presenterats i tabellform, men ofta inte kommenterat mer än så i text. I några fall har det varit svårbedömt då man inte alltid angett p-värde för de analyser som gjorts, och således oklar statistisk signifikans. Det är kliniskt intressant att se minskning av systoliskt blodtryck, vilket är i nivå med läkemedel som ges mot hypertoni (48). Tyvärr kan man inte med statistisk signifikans påvisa liknande positiva resultat gällande diastoliskt blodtryck. I de blodprovsanalyser som utförts är det mest slående resultatet minskade nivåer av VLDL och triglycerider, vilket är kliniskt relevant utifrån ett kardioprotektivt perspektiv (49).

Man påvisar statistiskt signifikant minskade nivåer av CRP, men den kliniska relevansen är oklar i detta sammanhang då man inte alls redogör för vilka faktiska värden som föreligger. Det är också oklart vad den medicinska innebörden av en sådan skillnad faktiskt innebär.

Ingående artiklar har inte granskats explicit utifrån granskningsmall för RCT, men den sammantagna bedömningen är ändå att ingående studier håller hög kvalitet. Det är ett förhållandevis stort material av patienter som undersökts, vilket är en styrka. Totalt "N" i ingående studier i denna översikt är 5606, varav totalt 3548 patienter fått behandling med Semaglutide. Artiklarna har ett likande upplägg där *metod* och *analys* i regel är lätta att förstå. En viktig aspekt som också är en styrka i denna studie är att resultaten i ingående studier är genomgående samstämmiga. Patientgrupperna är i regel också välmatchade, och innehar stor spridning utifrån rekrytering av patienter från många länder. Detta ökar tillförlitligheten i resultaten då ingående studiepopulationer kan anses vara mer jämförbara med populationen i stort. I detta sammanhang kan dock påpekas att en väldigt stor andel av patienterna är kvinnor, 70–80 %. Detta tas inte upp i ingående artiklar, och det framgår inte om resultaten skiljer sig mellan könen. Det finns dock tidigare studier som visat att obesitas är mer prevalent hos kvinnor, att kvinnor oftare söker medicinsk hjälp för obesitas och övervikt, och att viktninskade effekt av andra behandlingar mot obesitas är jämförbara mellan könen (50).

En svaghet i studien är valet av upplägg, där vi här tittat exklusivt på RCT. Denna selektion medför att vi potentiellt kan ha missat relevant och intressant forskning som undersöks i andra typer av studier. Det finns förstås många aspekter av ett läkemedel/en behandling som man i regel inte undersöker i en RCT (ex mer kvalitativa data). Det bedömdes dock inte möjligt att titta på samtliga studier inom området utifrån tidsramarna för detta projekt, och därför gjordes denna avgränsning. Ett argument för valet av just RCT var att vi här i första hand ville deskriptivt undersöka effektmått på behandlingen, vilket är just det som RCT undersöker/ger svar på. En annan aspekt som bör nämnas som potentiell svaghet i denna studie är att ingen inkluderad studie tittat på långtidseffekt/bieffekt av behandling.

## Konklusion

Denna litteraturöversikt visar att det finns forskning med Semaglutide som behandling mot obesitas, och att resultaten hittills ser lovande ut. På kort sikt är den viktminskade effekten kliniskt signifikant, inte minst i relation till övriga behandlingsregimer som finns tillhanda idag. Det är dock fortsatt oklart vad långtidseffekterna av en potentiell behandling är, och det behövs därför mer forskning där man följer patienter en längre period. Det vore önskvärt att se hur den viktminskade effekten utvecklar sig med längre tids behandling, långtidsbiverkningar samt inte minst se den potentiellt skyddande effekten av en minskad vikt på sekundära följsjukdomar/tillstånd. Man behöver också ytterligare forskning kring vad som händer för dessa patienter efter en period med behandling. Lyckas man *bibehålla* det fina resultat man uppnått med behandling?

## Referenslista

1. Conway B, Rene A. Obesity as a disease: no lightweight matter. *Obes Rev.* 2004 Aug;5(3):145-51. doi: 10.1111/j.1467-789X.2004.00144.x. PMID: 15245383.
2. World Health Organization. (9 juni 2021). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Prospective Studies Collaboration; Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009 Mar 28;373(9669):1083-96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4. Epub 2009 Mar 18. PMID: 19299006; PMCID: PMC2662372.
4. Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends Cardiovasc Med.* 2021 Dec 21:S1050-1738(21)00158-4. doi: 10.1016/j.tcm.2021.12.008. Epub ahead of print. PMID: 34942372; PMCID: PMC9209591.
5. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021 Mar 1;320(3):C375-C391. doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33356944; PMCID: PMC8294624.
6. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2016 May 27;118(11):1752-70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306883. PMID: 27230640.
7. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 May;15(5):288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8. PMID: 30814686.
8. Kolotkin RL, Meter K, Williams GR. Quality of life and obesity. *Obes Rev.* 2001 Nov;2(4):219-29. doi: 10.1046/j.1467-789x.2001.00040.x. PMID: 12119993.
9. Heitmann BL, Westerterp KR, Loos RJ, Sørensen TI, O'Dea K, McLean P, Jensen TK, Eisenmann J, Speakman JR, Simpson SJ, Reed DR,

- Westerterp-Plantenga MS. Obesity: lessons from evolution and the environment. *Obes Rev.* 2012 Oct;13(10):910-22. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01007.x. Epub 2012 May 29. PMID: 22642554.
10. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Sep 6;12:706978. doi: 10.3389/fendo.2021.706978. PMID: 34552557; PMCID: PMC8450866.
  11. Wu Y, Duan H, Tian X, Xu C, Wang W, Jiang W, Pang Z, Zhang D, Tan Q. Genetics of Obesity Traits: A Bivariate Genome-Wide Association Analysis. *Front Genet.* 2018 May 16;9:179. doi: 10.3389/fgene.2018.00179. PMID: 29868124; PMCID: PMC5964872.
  12. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2018 Apr 3;27(4):740-756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001. PMID: 29617641.
  13. Clifton PM. Dietary treatment for obesity. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008 Dec;5(12):672-81. doi: 10.1038/ncpgasthep1283. Epub 2008 Oct 14. PMID: 18852729.
  14. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, Tangi-Rozental O, Zuk-Ramot R, Sarusi B, Brickner D, Schwartz Z, Sheiner E, Marko R, Katorza E, Thiery J, Fiedler GM, Blüher M, Stumvoll M, Stampfer MJ; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.* 2008 Jul 17;359(3):229-41. doi: 10.1056/NEJMoa0708681. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009 Dec 31;361(27):2681. PMID: 18635428.
  15. Livsmedelverket. (30 januari 2023). <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/kostrad/tallriksmodellen>
  16. Gaesser GA, Angadi SS, Sawyer BJ. Exercise and diet, independent of weight loss, improve cardiometabolic risk profile in overweight and obese individuals. *Phys Sportsmed.* 2011 May;39(2):87-97. doi: 10.3810/psm.2011.05.1898. PMID: 21673488.

17. Folkhälsomyndigheten. (3 oktober 2022).  
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/fysisk-aktivitet-och-matvanor/fysisk-aktivitet/fysisk-aktivitet-pa-recept-far/>
18. Lemstra M, Bird Y, Nwankwo C, Rogers M, Moraros J. Weight loss intervention adherence and factors promoting adherence: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2016 Aug 12;10:1547-59. doi: 10.2147/PPA.S103649. PMID: 27574404; PMCID: PMC4990387.
19. Kuczmarski RJ, Flegal KM. Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States. *Am J Clin Nutr*. 2000 Nov;72(5):1074-81. doi: 10.1093/ajcn/72.5.1074. PMID: 11063431.
20. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res*. 1999 Sep;7(5):477-84. doi: 10.1002/j.1550-8528.1999.tb00436.x. PMID: 10509605.
21. Flum DR, Dellinger EP. Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *J Am Coll Surg*. 2004 Oct;199(4):543-51. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.06.014. PMID: 15454136.
22. Andreasson K, Videhult P. Gastrisk bypass eller sleeve-gastrektomi – vilken är bäst? [Gastric bypass versus sleeve, pros and cons]. *Lakartidningen*. 2017 Sep 27;114:ER3H. Swedish. PMID: 28972649.
23. Kassir R, Debs T, Blanc P, Gugenheim J, Ben Amor I, Boutet C, Tiffet O. Complications of bariatric surgery: Presentation and emergency management. *Int J Surg*. 2016 Mar;27:77-81. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.01.067. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26808323.
24. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of anti-obesity medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review. *BMC Med*. 2016 Nov 29;14(1):191. doi: 10.1186/s12916-016-0735-y. PMID: 27894343; PMCID: PMC5126837.
25. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021

- Apr;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33068776; PMCID: PMC8085572.
26. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.
27. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, Bain SC. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Apr;5(4):251-260. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28110911.
28. Hilary Arksey & Lisa O'Malley (2005) Scoping studies: towards a methodological framework, *International Journal of Social Research Methodology*, 8:1, 19-32, doi: 10.1080/1364557032000119616.
29. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, Kelly AS, Mastrandrea LD, Sørrig R, Arslanian S; STEP TEENS Investigators. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Dec 15;387(24):2245-2257. doi: 10.1056/NEJMoa2208601. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36322838; PMCID: PMC9997064.
30. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, Lingvay I, Mosenzon O, Rosenstock J, Rubio MA, Rudofsky G, Tadayon S, Wadden TA, Dicker D; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425. doi: 10.1001/jama.2021.3224. PMID: 33755728; PMCID: PMC7988425.
31. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, Wadden TA, Wizert A, Garvey WT; STEP 8 Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight

- in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jan 11;327(2):138-150. doi: 10.1001/jama.2021.23619. PMID: 35015037; PMCID: PMC8753508.
32. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.
33. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, Carson CG, Jepsen CH, Kabisch M, Wilding JPH. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):637-649. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30122305.
34. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, Lingvay I, O'Neil PM, Rubino DM, Skovgaard D, Wallenstein SOR, Garvey WT; STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1403-1413. doi: 10.1001/jama.2021.1831. PMID: 33625476; PMCID: PMC7905697.
35. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, Kelly AS, Mastrandrea LD, Sørrig R, Arslanian S; STEP TEENS Investigators. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Dec 15;387(24):2245-2257. doi: 10.1056/NEJMoa2208601. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36322838; PMCID: PMC9997064.
36. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, Jódar E, Kandler K, Rigas G, Wadden TA, Wharton S; STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022 Oct;28(10):2083-2091. doi:

- 10.1038/s41591-022-02026-4. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36216945; PMCID: PMC9556320.
37. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjerpsted JB. 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 Sep;19(9):1242-1251. doi: 10.1111/dom.12932. Epub 2017 May 5. PMID: 28266779; PMCID: PMC5573908.
38. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Mar;23(3):754-762. doi: 10.1111/dom.14280. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33269530; PMCID: PMC7898914.
39. Hjerpsted JB, Flint A, Brooks A, Axelsen MB, Kvist T, Blundell J. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Mar;20(3):610-619. doi: 10.1111/dom.13120. Epub 2017 Oct 27. PMID: 28941314; PMCID: PMC5836914.
40. Wharton S, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, Jódar E, Kandler K, Rigas G, Wadden TA, Garvey WT. Two-year effect of semaglutide 2.4 mg on control of eating in adults with overweight/obesity: STEP 5. *Obesity (Silver Spring)*. 2023 Mar;31(3):703-715. doi: 10.1002/oby.23673. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36655300.
41. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053. PMID: 24141714.
42. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, Rosenstock J, Shimomura I, Viljoen A, Wadden TA, Lingvay I; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Mar

- 13;397(10278):971-984. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667417.
43. Lemieux I, Després JP. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients*. 2020 Nov 14;12(11):3501. doi: 10.3390/nu12113501. PMID: 33202550; PMCID: PMC7696383.
44. Zhang P, Liu Y, Ren Y, Bai J, Zhang G, Cui Y. The efficacy and safety of liraglutide in the obese, non-diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. *Afr Health Sci*. 2019 Sep;19(3):2591-2599. doi: 10.4314/ahs.v19i3.35. PMID: 32127832; PMCID: PMC7040262.
45. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, Lingvay I, McGowan BM, Oral TK, Rosenstock J, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Aug;24(8):1553-1564. doi: 10.1111/dom.14725. Epub 2022 May 19. PMID: 35441470; PMCID: PMC9542252.
46. Sun Y, You W, Almeida F, Estabrooks P, Davy B. The Effectiveness and Cost of Lifestyle Interventions Including Nutrition Education for Diabetes Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acad Nutr Diet*. 2017 Mar;117(3):404-421.e36. doi: 10.1016/j.jand.2016.11.016. PMID: 28236962; PMCID: PMC5330213.
47. Ara R, Blake L, Gray L, Hernández M, Crowther M, Dunkley A, Warren F, Jackson R, Rees A, Stevenson M, Abrams K, Cooper N, Davies M, Khunti K, Sutton A. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. *Health Technol Assess*. 2012;16(5):iii-xiv, 1-195. doi: 10.3310/hta16050. PMID: 22340890; PMCID: PMC4781292.
48. Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;2008(4):CD003823. doi: 10.1002/14651858.CD003823.pub2. PMID: 18843651; PMCID: PMC7156914.

49. Guijarro C, Cosín-Sales J. LDL cholesterol and atherosclerosis: The evidence. *Clin Investig Arterioscler*. 2021 May;33 Suppl 1:25-32. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2020.12.004. PMID: 33966809.
50. Cooper AJ, Gupta SR, Moustafa AF, Chao AM. Sex/Gender Differences in Obesity Prevalence, Comorbidities, and Treatment. *Curr Obes Rep*. 2021 Dec;10(4):458-466. doi: 10.1007/s13679-021-00453-x. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599745.