

Vektreduserende legemidler – i nåtid og fremtid

Eili T. Kase¹, G. Hege Thoresen^{1,2} og Arild C. Rustan¹

1. Seksjon for farmakologi og farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

2. Avdeling for farmakologi, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

E-post: arild.rustan@farmasi.uio.no

SAMMENDRAG

Hensikt

Overvekt og fedme er risikofaktorer for flere ulike sykdommer. Denne artikkelen gir en oversikt over vektreduserende legemidler som er godkjent for bruk i Norge i dag. De enkelte legemidlenes virkningsmekanisme, kliniske effekter og bruk, samt viktige bivirkninger er oppsummert. Artikkelen tar også for seg mulige nye legemidler og angrepspunkter for vektreduserende legemidler.

Kunnskapsgrunnlag

Artikkelen er basert på systematiske litteratursøk i PubMed-databasen og utvalg av relevante artikler samt forfatternes egen kunnskap og erfaring. Ytterligere artikler ble funnet ved å bruke referanselistene til de utvalgte artiklene. I tillegg ble norske retningslinjer for behandling av overvekt og fedme gjennomgått. Søkeord: fedmeepidemiologi, legemidler mot fedme, termogenese og fedme.

Resultater og konklusjon

Vektreduserende legemidler som er godkjent for bruk i Norge er lipasehemmeren orlistat, kombinasjonen bupropion og naltrekson, og GLP-1-analogene liraglutid og semaglutid. Disse legemidlene virker enten ved å redusere absorpsjon av energi fra tarmen eller ved å hemme appetitten og derved redusere energiinntaket. Gastrointestinale bivirkninger er vanlige og kan være en medvirkende årsak til vektnedgang for disse legemidlene. Kroppsvekten kan også reduseres ved å øke energiforbruket. Det finnes foreløpig ingen godkjente legemidler som kan påvirke varmeproduserende (termogene) prosesser for å øke energiomsetningen. Forskning har imidlertid vist at det er mulig å aktivere slike prosesser, blant annet i skjelettmuskel.

HOVEDBUDSKAP

Vektreduserende legemidler kan brukes i tillegg til livsstilstiltak ved etablert fedme og ved overvekt sammen med andre komorbiditeter.

Det kommer nye, appetittregulerende legemidler på markedet i fremtiden.

Det forskes på prosesser som øker forbrenningen og som kan utnyttes som mål for legemidler.

Helserisiko ved overvekt eller fedme

Økte fettdepoter i kroppen kan påvirke helsen negativt. Vurdering av den vektrelaterte helserisikoen hos en person krever standardiserte målinger, hvor kroppsmasseindeks (KMI) og midjemål (livvidde) er de viktigste parametrene. KMI er kroppsvekten i kilo dividert med kvadratet av høyden målt i meter ($KMI = \text{kroppsvekt (kg)} / \text{høyde (m)}^2$). KMI mellom 25,0 og 29,9 kg/m^2 klassifiseres som overvekt og $KMI \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ klassifiseres som fedme (1). Alvorlig fedme (fedme grad II, $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) er assosiert med en rekke sykdommer og plager, som depresjon, søvnapné, muskel- og skjelettplager, noen kreftformer og ikke minst type 2-diabetes og hjerte- og karsykdom (2). I en stor metaanalyse med over 10 millioner voksne deltakere fra fire verdensdeler ble total dødelighet i ulike vektclasser studert. Laveste dødelighet ble funnet ved KMI mellom 20 og 25, dette ble funnet for de fleste folkegrupper, ved ulike aldre og for både menn og kvinner (figur 1). Både under og over dette intervallet økte dødeligheten signifikant (3).

KMI har vært problematisert som overvektsmål fordi denne parameteren ikke skiller mellom kjønn eller vekt som skyldes kroppsfett og muskelmasse. Midjemål (menn $\geq 102 \text{ cm}$, kvinner $\geq 88 \text{ cm}$) vil si noe om lokalisering av fett, spesielt visceralt fett (intraabdominalt fett), siden denne fettfordelingen er mer involvert i metabolske forstyrrelser enn subkutan fett (underhudsfett).

En økning i intraabdominalt fett er en risikofaktor for koronar hjertesykdom uavhengig av KMI. Midjemål supplerer derfor KMI i vurdering av overvektrelatert helserisiko (4).

Den samlede risikostatus hos det enkelte individ avhenger også av andre faktorer som alder, arv, fysisk aktivitetsnivå, kosthold og røykevaner (5). Samlet risiko må derfor vurderes individuelt.

HENSIKT

Hvorfor behandle overvekt eller fedme?

Kunnskap om sammenhengen mellom overvekt og fedme og ulike sykdommer har aktualisert behandlingsregimer for fedme (6). Ved behandling av type 2-diabetes er det vist stor effekt av å redusere kroppsvekten for å normalisere blod-sukkeret og andre metabolske risikofaktorer (7), og vektreduksjon er i dag en viktig del av behandlingen ved denne sykdommen (8).

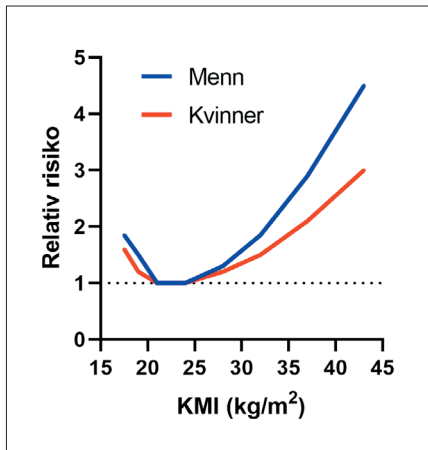
De viktigste elementene for vektreduksjon er livsstilsendringer, det vil si endring av kosthold med redusert totalt energiinntak og økt fysisk aktivitet, men dette er vanskelig å gjennomføre for mange (9). Hvis livsstilsendringer ikke gir tilstrekkelig effekt, kan legemidler være et godt supplement.

Energibalanse og regulering av kroppsvekten

Balansen mellom energiinntak og energiforbruk er avgjørende for utvikling av overvekt/fedme (figur 2). Ved inntak av mer energi enn det som forbrukes øker kroppsvekten, og det har mindre betydning om energien kommer fra fett eller karbohydrater. Det er godt dokumentert at regelmessig fysisk aktivitet reduserer risikoen for vektøkning og overvekt, og at inaktivitet øker denne risikoen (10). Videre er det sannsynlig at et kosthold med lav energitetthet reduserer risikoen for vektøkning og overvekt, og at et kosthold med høyt innhold av energitette matvarer og karbohydratholdige drikker øker denne risikoen (11).

Hvordan virker vektreduserende legemidler?

Prinsipielt kan legemidler mot overvekt og fedme virke ved å påvirke sult- og metthetsreguleringen



Figur 1. Sammenheng mellom kropps-masseindeks (KMI) og relativ risiko for død. Kurvene viser data for voksne (alder 20–90 år) ikke-røykere uten kroniske sykdommer, basert på tall for død av alle årsaker fra fire verdensdeler (3). Relativ risiko er minimal ved KMI 20–25 kg/m² og øker både ved lavere og høyere KMI. Økningen er brattere for menn enn for kvinner.

og derved redusere energiinntak, ved å redusere opptaket av næringsstoffer i tarmen eller ved å øke kroppens energiforbruk. Godkjente legemidler i Norge virker ved å redusere inntaket av energi, enten ved å påvirke sult- og metthetsmekanismer i hjernen eller ved å hemme absorpsjonen av fett fra tarmen. Sult og metthet styres av et komplekst system med signaler fra perifere vev til regulerende nervesentre i hjernen, i hypothalamus og i andre områder. Ulike matinntaksregulerende hormoner skilles ut av mage-tarmkanalen, leveren, bukspyttkjertelen og fettvevet, og hormonene virker sammen med nervus vagus på hjernesentre for å modulere appetitt og metthet. Eksempler på slike hormoner er glukagonliknende peptid-1 (GLP-1), glukoseavhengig insulinotrop peptid (GIP) og leptin og insulin. I hypothalamus finnes arcuatuskjernen som et integreringscenter for regulering av matinntak, med nevroner som både stimulerer og hemmer appetitten (2) (figur 3). Legemidler som øker kroppens energiforbruk er forsøkt og kan komme til å få betydning i fremtiden (se senere), men er ikke godkjent for bruk i dag.

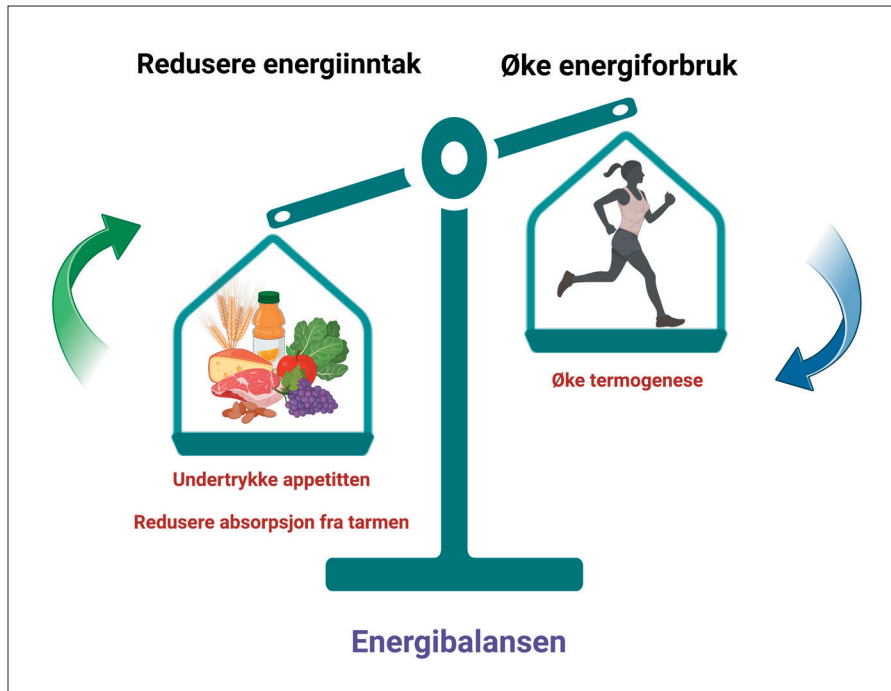
RESULTATER OG KONKLUSJON

Dagens legemidler

Legemidler skal brukes som tillegg til kalori-restriksjon og økt fysisk aktivitet for vektreduksjon hos voksne med fedme, eller ved overvekt med én eller flere vektrelaterte risikofaktorer eller tilleggs-sykdommer, som type 2-diabetes eller søvnapné. Markedsførte legemidler mot overvekt/fedme i Norge er lipasehemmeren orlistat, kombinasjonen bupropion og naltrekson, og GLP-1-analogene liraglutid og semaglutid (tabell 1).

Orlistat

Orlistat (Xenical) virker lokalt i tarmen og utøver sin terapeutiske effekt i tynntarmens lumen (figur



Figur 2. Regulering av kroppsvekten ved påvirkning av energibalansen. Kroppens energiinntak kan reduseres ved å påvirke appetitten og ved å påvirke absorpsjon av næringsmidler (fett) fra tarmen. Kroppens energiforbruk kan økes ved å aktivere varmeproduserende (termogene) prosesser, både adaptive (jmfør figur 4) kulde) og bevegelsesrelaterte. (Figur laget i BioRender).

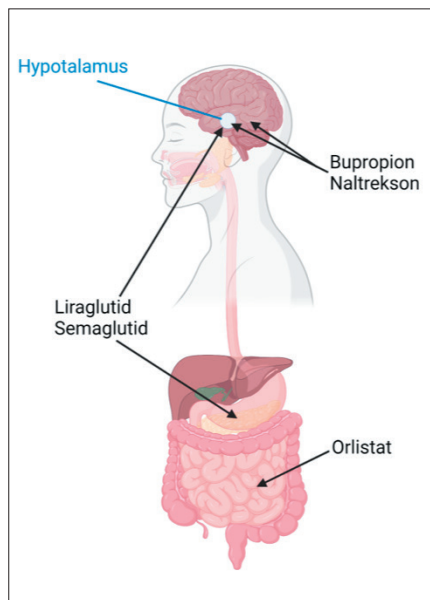
Tabell 1. Legemidler med effekt på overvekt og fedme.

Virkestoff	Virkningsmekanisme	Forventet vektreduksjon fra utgangsvekt	Vanlige bivirkninger
Orlistat	Hemmer lipaser i tynntarmen, redusert fettabsorpsjon (reduisert spalting av triacylglyserol)	> 5 %	Diaré, kraftig luftavgang og redusert kontroll med avføringen, mangel på fettløselige vitaminer
Bupropion + Naltrekson	Virker i sentralnervesystemet (CNS), reduserer appetitt og matinntak	5–8 %	Kvalme, oppkast, obstipasjon, diaré, svimmelhet, hodepine, munntørrhet og søvnproblemer
Liraglutid Semaglutid	Binder og aktiverer GLP-1-reseptorer i CNS, reduserer appetitt og matinntak, reduserer ventrikkeltømmingshastigheten	5–10 % for liraglutid > 12 % for semaglutid	Kvalme, oppkast, diaré, dyspepsi, abdominal distensjon, abdominal-smerter og gastroøsofageal refluks

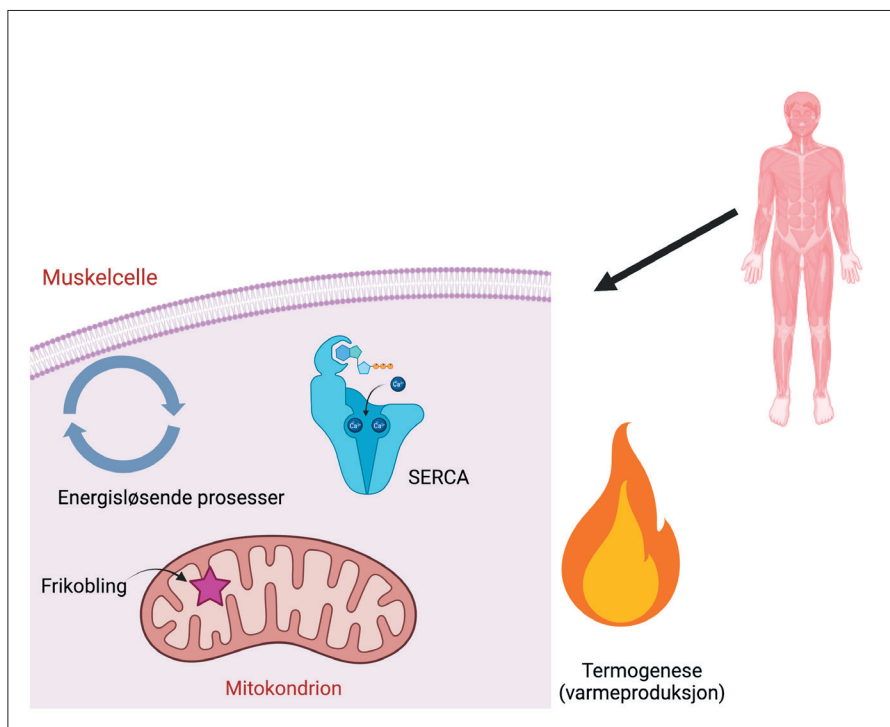
3). Legemidlet inaktiverer gastrointestinale lipaser ved å danne kovalente bindinger til det aktive bindingsstedet i enzymet (12). Dermed kan ikke enzymet hydrolysere triacylglyserol (fett) til frie fettsyrer og monoacylglyserol, stoffer som tarmen normalt absorberer. Omtrent 30 % av fett vil derfor skilles ut via feces. Orlistat har mindre vektreduserende effekt ved fettfattig kost.

Indikasjon for bruk av orlistat er enten ved helsekadelig fedme med KMI på ≥ 30 kg/

m², eller overvekt med KMI ≥ 28 kg/m² ved forekomst av øvrige risikofaktorer (13). Orlistat har i kliniske studier gitt en vektreduksjon på 2–5 kg sammenliknet med placebo. Behandlingen er også vist å redusere kardiokulære risikofaktorer og forekomsten av type 2-diabetes. Bivirkninger som diaré, kraftig luftavgang og redusert kontroll med avføringen, er vanlige. Opptaket av fettløselige vitaminer (A, D, E og K) kan reduseres og bør gis som kosttilskudd (14). Hvis pasienten etter 12 ukers



Figur 3. Virkningssteder for dagens vektreduserende legemidler. Orlistat hemmer fettspaltende enzymer (lipaser) i tynntarmen. Liraglutid og semaglutid stimulerer glukagonliknende peptid-1 (GLP-1)-reseptorer blant annet i arcuatuskjernen i hypotalamus og i gastrointestinaltraktus, og regulerer appetitt og ventrikeltømming. Bupropion og naltrekson påvirker sentralnervøse mekanismer som kontrollerer matinntak og appetitt. (Figur laget i BioRender).



Figur 4. Påvirkning av termogene prosesser i skjelettmuskel som legemiddelmål for vektreduserende legemidler. Kroppens energiforbruk kan økes ved å aktivere adaptive termogene prosesser. Kuldetilpasning av kroppen er et eksempel på en slik adaptiv mekanisme. I figuren vises ulike prosesser i skjelettmuskel. Aktivering av sarko/endoplasmatiske retikulum- Ca^{2+} -ATPase (SERCA), aktivering av energisløsende prosesser og mitokondriell frikobling. (Figur laget i BioRender).

behandling ikke har hatt en vektnedgang på minst 5 % av opprinnelig vekt ved behandlingsstart, skal behandlingen med orlistat seponeres (13).

Kombinasjonen bupropion og naltrekson

Bupropion alene benyttes ved behandling av depresjon, mens naltrekson alene benyttes i behandling av alkohol- eller opioidavhengighet. Kombinasjonen bupropion og naltrekson (Mysimba) er indisert ved enten $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (fedme), eller $\text{KMI} \geq 27 - < 30 \text{ kg/m}^2$ (overvekt) og samtidig forekomst av øvrige risikofaktorer (15). Bupropion er en svak reopptakshemmer av noradrenalin og dopamin, mens naltrekson er en opioidantagonist som blokkerer den hemmende virkningen av β -endorfin på opioidreseptorer i arcuatuskjernen (2). Kombinasjonen bupropion og naltrekson er vist å påvirke sentrale mekanismer som kontrollerer matinntak og appetitt, og vil ved overvekt eller fedme kunne gi en synergistisk effekt på kroppsvekt og vektreduksjon. Disse legemidlene påvirker blant annet arcuatuskjernen i hypotalamus (figur 3). Forventet vektreduksjon er cirka 5–8 % på grunn av redusert appetitt og matinntak, og dersom vektreduksjon er mindre enn 5 % etter 16 ukers behandling skal preparatet seponeres. Kombinasjonen har vist gunstige effekter på kardiovaskulære risikofaktorer slik som blodlipider. De vanligste bivirkningene for kombinasjonen bupropion og naltrekson er kvalme,

oppkast, obstipasjon, diaré i tillegg til svimmelhet, hodepine, munntørrhet og søvnproblemer (14).

GLP-1-analoger: Liraglutid og semaglutid

Liraglutid og semaglutid er GLP-1-analoger som aktiverer GLP-1-reseptorer og reduserer appetitt og matinntak, samt øker metthetsfølelse ved påvirkning av arcuatuskjernen i hypotalamus (figur 3). GLP-1-analoger forsinket også tømmingen av magesekken og er vist å forbedre kardiovaskulære risikofaktorer. Liraglutid ble først godkjent som et antidiabetikum (Victoza), men ble senere godkjent som et vektreduserende legemiddel under navnet Saxenda. Dosering av liraglutid i fedmebehandling er høyere enn det som benyttes ved type 2-diabetes, og dosen økes gradvis for å redusere bivirkningene fra mage-tarmsystemet. Indikasjonen for bruk av liraglutid er enten $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (fedme), eller $\geq 27 - < 30 \text{ kg/m}^2$ (overvekt) ved forekomst av minst én vektrelatert komorbiditet (dysglykemi, dyslipidemi, hypertensjon, obstruktiv søvnapné) (16). Legemidlene er forventet å gi en vektreduksjon på 5–10 % og skal seponeres uten tilfredsstillende effekt (< 5 % vektreduksjon) etter 12 uker (16). Vekttapet er vist å være høyere i pasienter som ikke samtidig har type 2-diabetes (2).

Semaglutid (Ozempic) har godkjent indikasjon behandling av type 2-diabetes og ikke behandling av overvekt, mens semaglutid 2,4 mg (Wegovy)

med indikasjonen fedmebehandling er godkjent i EU/EØS og nylig også markedsført i Norge (17). Semaglutid har forlenget virketid på grunn av binding til albumin. Det er vist bedre vektreduserende effekt av semaglutid 2,4 mg (> 12 %) i kliniske studier enn både liraglutid og kombinasjonspreparatet bupropion og naltrekson (18).

Vanlige bivirkninger av GLP-1-analoger er kvalme, oppkast, diaré, dyspepsi, abdominal distensjon, abdominalsmerter og gastroøsofageal refluks (14).

Tidligere brukte legemidler

Det har vært flere forsøk på å utvikle legemidler mot overvekt og fedme gjennom flere tiår, men mange kandidater har enten ikke fått markedsføringstillatelse eller blitt trukket fra markedet etter kort tid på grunn av uakseptable bivirkninger (2). De mest kjente stoffene som har vært forsøkt er dinitrofenol (DNP), en mitokondriell frikobler som øker energiforbruket (varmeproduksjonen), og midler som skal påvirke appetittreguleringen; sibutramin som påvirker opptak av noradrenalin og serotonin i sentralnervesystemet, rimonabant som blokkerer cannabinoidreseptor-1 og locaserin som aktiverer serotonin-2C-reseptorer (2). Sibutramin ble trukket fra markedet på grunn av rapporterte hjerte/kar-bivirkninger og rimonabant på grunn av psykiatriske bivirkninger som angst og depresjon.

Potensielle nye legemidler i klinisk utprøving

Nye virkestoffer under utprøving er ulike GLP-1-analoger og stoffer som etterlikner effekten av mer enn ett hormon; GLP-1 og GIP, GLP-1 og glukagon eller alle tre hormonene samtidig (2, 8). Også stoffer som påvirker andre mekanismer i appetittreguleringen er under utprøving (2).

Andre mulige angrepspunkter for vektreduserende legemidler

En måte å øke energiforbruket er å aktivere varmeproduserende (termogene) prosesser i ulike vev slik som fettvev og skjelettmuskel (figur 4). Det gjøres en del forskning hvor man forsøker å aktivere termogene mekanismer for å oppnå vektreduksjon, men det er ingen legemiddell-kandidater som er under klinisk utprøving (19, 20).

Den mest kjente termogene mekanismen er frikobling av oksidativ fosforylering fra ATP-produksjon i mitokondriene. Dette skjer utelukkende i brunt, varmeproduserende fettvev som har et spesifikt protein (*uncoupling protein 1*, UCP1) som gjør dette. Det medfører at forbrenningen av næringsstoffer omsettes til varme istedenfor å danne energi i form av ATP. Det forskes på å utvikle mitokondrielle frikoblere som etterlikner effekten til UCP1, men med lavere toksisitet enn DNP. Skjelettmuskel utgjør en stor del av kroppsvekten og er viktig for kroppens totale energiomsetning. Mye av energien som muskel forbruker anvendes til pumping av kalsium ved hjelp av en kalsiumpumpe som kalles sarko/endoplasmatiske retikulum- Ca^{2+} -ATPase (SERCA), og frikobling av denne kalsiumpumpen er en mulig mekanisme som kan brukes til å regulere kroppsvekten. Vår forskningsgruppe har vist at økning av SERCA-aktivitet i skjelettmuskelceller fører til økt energiomsetning, og at frikobling av pumpen endrer energiomsetningen (21, 22) (figur 4). I skjelettmuskel finnes det også andre termogene mekanismer som aktiviterer energisløsende prosesser. Vi har vist at flerumettede fettsyrer som eikosapentaensyre kan øke både lipidsyntese og lipolyse samtidig som cellens energiforbruk øker (23).

Konklusjon

Vektreduserende legemidler godkjent til bruk i Norge virker enten ved å redusere absorpsjon av energi fra tarmen eller ved å hemme appetitten og derved redusere energiinntaket. Kroppsvekten kan reduseres ved å øke energiforbruket. Det finnes foreløpig ingen godkjente legemidler som kan påvirke varmeproduserende (termogene) prosesser.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics* 2015; 33: 673–89.
2. Müller TD, Bluher M, Tschöp MH et al. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2022; 21: 201–23.
3. Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser

D et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016; 388: 776–86.

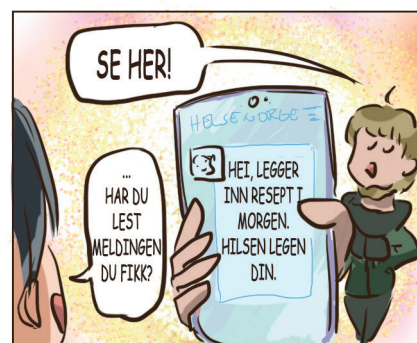
4. Bosomworth NJ. Normal-weight central obesity: Unique hazard of the toxic waist. *Can Fam Physician* 2019; 65: 399–408.
5. Pi-Sunyer FX. Comorbidities of overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: S602–8.
6. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract* 2017; 29: S3–S14.
7. Thom G, Messow CM, Leslie WS et al. Predictors of type 2 diabetes remission in the Diabetes Remission Clinical Trial (DIRECT). *Diabet Med* 2021; 38: e14395.
8. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV et al. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet* 2022; 399: 394–405.
9. Folkehelseinstituttet. www.helsedirektoratet.no/tema/overvekt-og-fedme. (Lest 22. desember 2022).
10. Brosky NT, Johannsen D, Redman L. Regulation of Body Weight in Humans. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA) 2000.
11. Hall KD, Guo J. Obesity Energetics: Body Weight Regulation and the Effects of Diet Composition. *Gastroenterology* 2017; 152: 1718–27 e3.
12. Liu TT, Liu XT, Chen QX et al. Lipase Inhibitors for Obesity: A Review. *Biomed Pharmacother* 2020; 128: 110314.
13. Orlistat. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenical-epar-product-information_no.pdf (Lest 22. desember 2022).
14. Tak YJ, Lee SY. Anti-Obesity Drugs: Long-Term Efficacy and Safety: An Updated Review. *World J Mens Health* 2021; 39: 208–21.
15. Mysimba. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mysimba-epar-product-information_no.pdf (Lest 22. desember 2022).
16. Liraglutid. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_no.pdf (Lest 22. desember 2022).
17. Semaglutid. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_no.pdf (Lest 22. desember 2022).
18. Hjeltnesæth J, Lund RS, Sagen JV et al. Weight-loss drugs – for whom, how, how long? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2022; 142.
19. Tseng Y-H, Cypess AM, Kahn CR. Cellular bioenergetics as a target for obesity therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 465–82.
20. Chen KY, Brychta RJ, Sater ZA et al. Opportunities and challenges in the therapeutic activation of human energy expenditure and thermogenesis to manage obesity. *J Biol Chem* 2020; 295: 1926–42.
21. Mengeste AM, Lund J, Katara P et al. The small molecule SERCA activator CDN1163 increases energy metabolism in human skeletal muscle cells. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2021; 2: 100060.
22. Mengeste AM, Katara P, Fernandez AD et al. Knock-down of sarcolipin (SLN) impairs substrate utilization in human skeletal muscle cells. *Mol Biol Rep* 2022; 49: 6005–17.
23. Lovsletten NG, Bakke SS, Kase ET et al. Increased triacylglycerol – Fatty acid substrate cycling in human skeletal muscle cells exposed to eicosapentaenoic acid. *PLoS One* 2018; 13: e0208048.

Manuskriptet ble mottatt 6. september 2022 og godkjent 4. januar 2023.

Artikkelen er fagfellevurdert.

HELSENORGE.NO

FORNØY RESEPT UTEN Å MÅTTE VENTE 2 UKER PÅ EN LEGETIME
ELLER STÅ 2 TIMER I TELEFONKØ?
HELSENORGE.NO REDDER DEG, SÅ LENGE FASTLEGEN HAR
TJENESTEN TILGJENGELIG!
MEN BARE DERSOM MAN FAKTISK LESER MELDINGENE MAN FÅR.



© Ingrid Landfald Røen 2023