

Examensarbete

Effekten av liraglutid som monoterapi eller i kombination med metformin vid behandling av fetma och övervikt hos kvinnor med polycystiskt ovarialt syndrom.

En litteraturstudie



Namn: Jasmine Al-Salman
Handledare: Ulyana Muñoz Acuña
Termin: HT23
Ämne: Farmaci
Nivå: Grundnivå
Kurskod: 2FA02E

Effekten av liraglutid som monoterapi eller i kombination med metformin vid behandling av övervikt hos kvinnor med polycystiskt ovarial syndrom.

Jasmine Al-Salman

Examensarbete i Farmaci 15 hp

Filosofie Kandidatexamen

Farmaceutprogrammet 180 hp

Linnéuniversitetet, Kalmar

Handledare:

Ulyana Muñoz Acuña

Examinator:

Kristina Nilsson-Ekdahl

Bakgrund: Övervikt och fetma är bland de allvarligaste folkhälsoproblem i världen. Idag beräknas ca hälften av vuxna män, en tredjedel av vuxna kvinnor och var femte barn som överviktiga eller att de har fetma. Övervikt räknas inte som sjukdom, men kan leda till fetma och då finns det stor risk att individen drabbas av en rad olika sjukdomar som bland annat diabetes typ 2, högt blodtryck, astma och cancer bland annat i livmodern, äggstockarna, bröstet och prostata. För att definiera om en individ är övervikt, har normal vikt, har fetma eller undervikt används BMI-värdet (kg/m^2) och den beräknas genom att dividera individens vikt i kilogram genom kroppslängden som är i meter i kvadrat. I dagsläget så finns det tre receptbelagda läkemedel i Sverige som är inriktade vid behandling av fetma, liraglutid (Saxenda®), buproion/naltrexon (Mysimba®) och orlistat (Xenical®).

Syfte: Syftet med detta examensarbete var att undersöka effekten av liraglutid som monoterapi eller i kombination med metformin för att behandla kvinnor med övervikt eller fetma som också var drabbade av polycystiskt ovarial syndrom.

Metod: Denna studie baseras på fyra randomiserade kontrollerade kliniska prövningar som hämtats från en databas som kallas för PubMed. Sökorden som används i detta arbete var "liraglutide, obesity, weight loss, BMI, treatment, metformin, PCOS".

Resultat: Den största viktnedgång observerades i studie 4 hos kvinnor med både fetma och PCOS som behandlades med kombinationen av liraglutid 1,2 mg och metformin 1000 två gånger/dag, där kvinnor fick en viktnedgång på $-9,23 \pm 1,23$ kg efter 12 veckors behandling. En mindre viktnedgång på $-3,0 \pm 0,6$ kg observerades i studie 4, där obesa kvinnor med PCOS behandlades med liraglutid 1,2 mg/dag och metformin 1000 mg två gånger/dag som monoterapi. I studie 1 fick obesa kvinnor med PCOS som behandlades med kombinationen liraglutid 1,2 mg/ och metformin 1000 två gånger/dag en viktnedgång på $-6,5 \pm 2,8$ kg. I studie 3 var resultatet att kvinnor med fetma och PCOS som behandlades med liraglutid 3 mg/dag fick en viktnedgång på $-6,3 \pm 3,7$ kg, men kvinnorna upplevde svårare GI biverkningar.

Slutsats: Sammanfattningsvis visade de fyra studierna att korttidsbehandling med kombinationen av liraglutid (1,2 mg/dag) tillsammans med metformin (1000 mg 2 gånger/dag) är associerad med signifikant större viktnedgång. Kombinationsbehandlingen var effektivare gentemot att använda liraglutid eller metformin som monoterapi.

Nyckelord: Fetma, PCOS, liraglutid, Metformin, GLP-1

Abstract

Introduction: Overweight and obesity are among the most serious public health problems in the world. Today, about half of adult men, one third of adult women and one in five children are estimated to be overweight or obese. Being overweight is not considered as a disease, but it can lead to obesity, which puts the individual at high risk of suffering from several diseases such as diabetes type 2, high blood pressure. To define whether an individual is overweight, normal weight, obese or underweight, BMI value is used. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder that affects women in fertility age. The syndrome is associated with several of risk factors such as insulin resistance, obesity, cardiovascular problems, and infertility. Imbalances in the hormones produced by ovaries can be a cause of PCOS.

Currently, there are three prescription drugs in Sweden to treat obesity such as liraglutide (Saxenda®), bupropion/naltrexone (Mysimba®) and orlistat (Xenical®).

Objectives: The purpose of this study was to investigate the effectiveness of using liraglutide as monotherapy or in combination with metformin to treat women who were overweight or obese and affected by polycystic ovarian syndrome.

Method: This study is based on four randomized controlled clinical trials studies, which are taken from the PubMed database. Using these keywords “liraglutide, obesity, weight loss, BMI, treatment, metformin, PCOS”.

Results: The greatest weight loss was observed in study 4 in obese women with PCOS, which were treated with the combination of both liraglutide 1.2 mg/day and metformin 1000 BID/day. A weight reduction of -9.23 ± 1.23 after 12 weeks of treatment was observed. While less weight loss of -3.0 ± 0.6 kg was observed in study two, where obese women with PCOS were treated with liraglutide 1.2 mg/day and metformin 1000 mg BID/day as a monotherapy. In study 1, obese women with PCOS treated with the combination of both liraglutide $1.2 \pm$ mg/day and metformin 1000 BID/day had a weight loss of -6.5 ± 2.8 kg. The obese women with PCOS in study 3 were treated with liraglutide 3 mg/day and had a weight loss of -6.3 ± 3.7 kg but experienced more severe GI adverse events.

Conclusion: The four studies showed that short-term treatment with liraglutide, which is a GLP-1 receptor agonist, 1.2 mg/day together with metformin 1000 mg BID/day as a combination therapy is associated with significantly greater weight loss, BMI changes and with changes in waist circumference compared to when treated with liraglutide or metformin as a monotherapy.

Tack

Detta examensarbete utfördes under 10 veckors heltidsstudier, hösttermin 2023 period 1. Examensarbete omfattar 15 hp och ingår i farmaceutprogrammet, 180 hp på Linneuniversitet, Kalmar.

Jag vill först och främst tacka Ulyana Muñoz Acuña, min handledare som gav mig feedback och stöttat mig under hela arbetsgången. Ett stort tack vill jag ge till min familj och vänner som har stöttat mig genom alla dessa tre åren och speciellt under examensarbeteperiod.

Trollhättan 2023-10-22

Jasmine AL-Salman

FÖRKORTNINGAR

BID - Twice a day

BMI - Body Mass Index

COM - Liraglutid + Metformin

COMBI - Liraglutid + Metformin

COMBO - Liraglutid + Metformin

Cyclic AMP - Cykliskt adenosinmonofosfat

DXA – Dual energy X-ray Absorptiometry

FG – fasting glucose

FTO - fat mass and obesity-associated gene

GI – Gastrointestinal

GLP-1 - Glukagonliknande peptid 1

HOMA – IR - homeostatic model assessment for insulin resistance

IGT- Impaired glucose tolerance

LIRA – Liraglutid

MEN2 - multiple endocrine neoplasia type 2

MET – Metformin

OGTT – oral glukostoleranstest

OSAS - obstruktivt sömnapné syndrom

PCOS - Polycystic ovary syndrome

PYY- peptide YY

QD. SC. – once a day subcutaneous

T2D – Typ 2 diabetes

ORDLISTA

Amenorré – frånvaron av menstruation

Endometriehyperplasi – en överaktiv endometriet som betraktas som en godartad tillväxt av livmoderslemhinnan.

Glukoshomeostas – blodsockerreglering

Hirsutism – ökad kroppsbehåring.

Hypoglykemi – lågt blodsocker

Kolelitiasis – gallsten

Mastektomi – Ett kirurgiskt ingrepp där en del av bröstvävnaden eller hela bröstet avlägsnas

Oligomenoré – oregelbunden menstruationscykel

Åderförkalkning – insamling av fetter på insidan av ett blodkärl

Innehållsförteckning

| | |
|--|-----------|
| 1. Introduktion | 1 |
| 1.1 Övervikt och fetma..... | 1 |
| 1.2 Orsaker..... | 1 |
| 1.3 Aptitreglering..... | 2 |
| 1.4 Konsekvenser vid fetma | 2 |
| Behandling vid PCOS | 3 |
| Metformin | 3 |
| Sömnapné syndrom..... | 3 |
| Cancer | 3 |
| Typ 2-diabetes..... | 4 |
| 1.5. Behandlingar..... | 4 |
| Icke farmakologisk behandling..... | 4 |
| Farmakologisk behandling..... | 4 |
| Glucagon-like peptide -1 (GLP-1) | 5 |
| Glucagon-like peptide-1 receptor agonist | 5 |
| 4. Resultat | 9 |
| 4.1 Studie 1:..... | 10 |
| Syfte..... | 10 |
| Material och metod | 10 |
| Etikgodkännande och samtycke att delta..... | 10 |
| Resultat | 11 |
| Biverkningar | 11 |
| 4.2. Studie 2:..... | 12 |
| Syfte..... | 12 |
| Material och metod | 12 |
| Etikgodkännande och samtycke att delta..... | 12 |
| Resultat | 12 |
| Biverkningar | 13 |
| 4.3. Studie 3:..... | 13 |
| Syfte..... | 13 |
| Material och metod | 14 |
| Etikgodkännande och samtycke att delta..... | 14 |
| Resultat | 14 |
| Biverkningar | 15 |
| 4.4. Studie 4:..... | 15 |
| Syfte..... | 15 |
| Material och metod | 15 |
| Etikgodkännande och samtycke att delta..... | 16 |
| Resultat | 16 |
| Biverkningar | 16 |

| | |
|----------------------------|-----------|
| 5. Diskussion | 17 |
| 6. Slutsats | 19 |
| 7. Referenser | 20 |

1. Introduktion

1.1 Övervikt och fetma

Övervikt och fetma är bland de allvarligaste folkhälsoproblem i världen(1). Idag beräknas ca hälften av vuxna män, en tredjedel av vuxna kvinnor och var femte barn som överviktiga eller har fetma (2). Sedan 1975 har antalet personer med övervikt eller fetma blivit tre gånger vanligare (3). Överviktig och fetma anses vara något onormal fettansamling som påverkar hälsan negativt (3). Övervikt räknas inte som sjukdom, men kan leda till fetma och då finns det stor risk att individen drabbas av en rad olika sjukdomar såsom, diabetes typ 2, högt blodtryck, höga blodfetter, åderförfattning, kolelitiasis, astma och cancer bland annat i livmodern, äggstockarna, bröstet och prostata (4). Det varierar mycket från människa till människa på vart fetter lagras någonstans i kroppen, vissa människor lagrar fetter runt magen och då kallas det för buk fett och det märks genom att mätta midjan, medan andra lagrar fetter under huden och detta kallas för underhudsfetter och det märks på höfterna och låren (5). För att definiera om en individ (vuxen eller barn över 2 år) är överviktig, har normal vikt, har fetma eller undervikt, används Kroppsmasseindex (BMI-värdet) (kg/m^2) och den beräknas genom att dividera individens vikt i kilogram genom kroppslängden som är i meter i kvadrat (6). Se tabell 1

Tabell 1: BMI-gränser för de olika vikt klassificeringarna hos en vuxen individ.

| BMI (kg/m^2) | Klassifikation |
|-------------------------|----------------|
| <18,5 | Undervikt |
| 18,5–24,9 | Normalvikt |
| 25,0–29,9 | Övervikt |
| 30,0–34,9 | Fetma |
| 35,0–39,9 | Svår fetma |
| >40 | Extrem fetma |

1.2 Orsaker

Det finns många faktorer som kan leda till övervikt och fetma. Bakomliggande orsaker kan vara allt från ärftlighet, biologi, genetik till livshändelser, mat, sömn, stress och psykisk hälsa (7). Individer som har fetma och övervikt brukar skämmas och har ofta skuld känslor över sitt tillstånd och detta beror på att en liten förståelse från andra individer i samhället som inte vet om de bakomliggande orsakerna till övervikt och fetma (7).

Ohälsosamma matvanor kan leda till en rad olika sjukdomar bland annat diabetes och höga blodfetter men detta kan undvikas om personer som har övervikt eller fetma följer mer hälsosamma matvanor. Även stress kan också leda till att personer drabbas av fetma, genom att stressen påverkar hjärnan och detta leder till depression, ångest och som till slut leder till ökat aptit. Hormonet kortisol är en viktig glukokortikoid som reglerar omsättningen av socker, fett och protein i kroppen. Den utsöndras i stora mängder när personen är stressad och detta leder till ökat risk för övervikt och fetma (7). Överviktig och fetma är kopplat till sömn ju mindre sömn personen får desto större risk att personen blir överviktig som till slut kan leda till fetma. Under sömnen frigörs viktiga hormoner som reglerar aptiten. Därför är det viktigt

att sova tillräckligt så att hungerhormonerna inte ökar och förhindra risken att en person drabbas av fetma och av andra följsjukdomar såsom diabetes (5).

Vissa personer har lätt att lagra fett och detta är pga. deras gener som de har ärvt från familjen. En studie har visat att *fat mass and obesity associated* genen (FTO) har en stark koppling till obesitas genom att öka aptiten och däremot leder det till viktökning (8). Förhållandet till maten påverkas av en persons mående. Personer äter mer som en reaktion på negativa känslor såsom nedstämdhet, depression, ångest (5).

1.3 Aptitreglering

Vissa hormoner är ansvariga för stimulering av hunger och då kallas de för hungerhormoner medan andra hormoner är ansvariga för mättnadskänsla och då kallas de för mättnadshormoner (9). De viktigaste hormoner som är ansvariga för hunger och mättnadskänslor är leptin, peptid YY (PYY), glukagonliknande peptid-1 (GLP-1) och ghrelin (9). Ghrelin som är ett hungerhormon som bildas i magsäcken och utsöndras när magen är tom (9). Vid utsöndring av ghrelin skickas direkt signaler till hjärnan att det är dags att äta (9). Hormonet ghrelin utsöndras också men i små mängder av hjärnan, bukspottkörteln och tunntarmen (10). Utöver aptitreglering så har ghrelin flera andra användningsområden som till exempel hjälper ghrelin hormonet, hypofysen att kontrollera insulinivåer i kroppen. Andra användningsområden är att ghrelin hormonet hjälper till att bygga upp muskler i kroppen och bryta ner fetter i kroppen och behålla ämnesomsättningen också (10). Leptin är ett hormon som utsöndras av fettlagringsceller i kroppen vid måltid och har till funktion att signalera till hjärnan vid mättnad (9). Forskning har visat att obesa individer har en minskad känslighet för leptin, vilket leder till att obesa individer inte känner en långsiktig mättnad fastän de förhöjda nivåerna av leptin (9). Andra användningsområde för hormonet leptin är reglering av reproduktionssystemet och immunsystemet (9). PYY är ett hormon som är kopplat till en långsiktig mättnad, där en riklig utsöndring av hormonet leder till att individen äter mindre (9).

1.4 Konsekvenser vid fetma

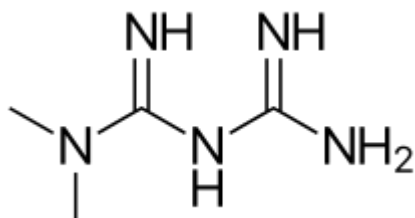
Polycystiskt ovariesyndrom (PCOS) är en endokrin rubbning som drabbar kvinnor i fertil ålder (11). Syndromet är kopplat till en rad olika risk-faktorer såsom insulinresistens, fetma, kardiovaskulära problem och infertilitet (11). Obalans av hormonerna som produceras av äggstockarna kan vara orsak till PCOS. Detta kan leda till symtom som t.ex. ökad kroppsbehåring, oregelbunden mens eller ingen mens alls och detta beror på att äggceller har inte mognat tillräckligt så att det leder till ägglossning, vilket i sin tur minskar möjligheten till att bli gravid (12). Ett annat kliniskt fynd är upptäckt polycystiska ovarier vid ultraljud (13). Det är då könshormonet testosteron tillverkas för mycket vilket leder till att kvinnor drabbas av PCOS (12). Symtomen varierar från person till person och karaktären av dessa symtom kan ändras med tiden (14). Kvinnor med PCOS har också tendens att drabbas av typ 2 diabetes, högt blodtryck, hjärt-kärl sjukdomar och höga kolesterol värden (14).

Behandling vid PCOS

Viktnedgång rekommenderas i första hand vid övervikt. Viktnedgång leder till en rad förbättringar i vad det gäller reglering av menstruationsblödning, minskad behåring på kroppen. En förbättrat hormonbalans och vikttnedgång leder också till att chansen att bli gravid ökar (15). Vid oligomenoré och vid amenoré och som profylax mot endometriehyperplasi och mot endometrie cancer används dagligen p-piller som innehåller cykliskt gestagen, hormonspiral och metformin (1500 -2000 mg) (13,15). Medan vid akne och hirsutism så används östrogendominerat p-piller om det inte finns några risker för kontraindikationer.

Metformin

Är ett antidiabetes läkemedel som kan ges som monoterapi eller i kombination med insulin. Läkemedlets ges som en startdos på antingen på 500 mg eller 850 mg två eller tre gånger dagligen tillsammans med mat eller efter måltid. Den maximala metformindosen är 3 g dagligen. Dosen justeras efter cirka 10 till 15 dagar beroende på resultat från behandlingen och på blodsockervärden. Vid blodsockermätning tyder ett värde som ligger på mellan 4,2 – ca 6,0 mmol/l på ett normalt blodsockervärde (16). Det är viktigt att dos justering sker långsamt för att undvika GI biverkningar (17). Metformin tillhör gruppen biguanider och har antihyperglykemiska effekter genom att reducera båda basala och postprandiala blodsockernivåer. Strukturen visas i figur 1. En fördel med att använda metformin är att den inte stimulerar insulinutsöndring vilket inte medför hypoglykemi d.v.s. det leder inte till för låga halter av glukos i blodet. Metformin fungerar i kroppen genom att hämma glukoneogenes och glykogenolys som leder till minskning av leverns produktion av glukos, förbättra glukosupptaget genom att öka insulinkänsligheten och dessutom så fördröjer läkemedlet glukosabsorption från tarmen (17).



Figur 1: Metformin struktur, bilden är tagen från wikipedia (18).

Sömnapné syndrom

obstruktivt sömnapné syndrom (OSAS) är en vanlig förekommande vid fetma och orsakar stora problem som kan leda till förtidig död och till hjärt-kärlsjukdomar (19).

Cancer

Populationsstudier har visat ett samband mellan fetma och vissa typer av cancer såsom bröst-, prostata- och endometrie cancer (19). Det förhållandet mellan fetma och obesitas är komplicerat och fortfarande oklart (20). Fetma ökar inte bara risken för vissa typer av cancer, utan fetma ökar risken för återfall av cancer och ökar dödligheten hos canceröverlevare (20). Fetma kan påverka också valet av behandlingen vid vissa typer av cancer. Många studier har visat att bröstcancerpatienter med hög BMI ej kan ha en omedelbar bröstkonstruktion efter mastektomi (20). Detta pga toxiskitetsbekymmer får överviktiga cancerpatienter en begränsad dos i stället

för en full viktbaserad dos och detta kan leda till sämre prognos och sämre resultat speciellt vid förtidigt kemoterapi av vissa cancersjukdomen (20).

Typ 2-diabetes

Eftersom arbetet handlar om patienter som är överviktiga eller har fetma med eller utan typ -2 diabetes (T2D), så kommer här en detaljerad beskrivning av T2D. Ju högre kroppsvikten är desto större är risken för att drabbas av diabetes typ 2 som är den vanligaste komplikationerna i samband till fetma. Nurse' Health Study är en epidemiologisk undersökning som har visat att kvinnor som har BMI > 35 kg/m² har en stor risk att utveckla typ -2 diabetes. Det är 100 gånger högre jämfört med kvinnor som har normal BMI på < 22 kg/m² (19). Enligt det svenska diabetesförbundet så är det ungefär en halv miljon av det svenska folket har diabetes av båda typerna, d.v.s typ-1 diabetes och typ -2 diabetes, där 90% av dem har typ 2 (21). De vanliga symtom som tyder på att individen har T2D är bland annat en ökad törst, och behöver kissa ofta samt trötthet. Sjukdomen kan också komma smygande och upptäcks då t.ex. vid en vanlig hälsokontroll(21). Andra symtom som fås, och som är ett tecken på T2D är försämrad syn och klåda i bland annat underlivet (22). Orsaken till T2D kan vara att insulin produktionen har upphört eller så att insulin produktionen inte är tillräckligt för att ta hand om sockret som finns i blodet (22). Prediabetes eller glukostolerans är steget före T2D, och det tar många år tills individen drabbas av T2D. Det finns många faktorer som bidrar till att individen utveckla T2D. dessa kan vara orsaker till övervikt och fetma, dåliga matvanor, rökning, stress (23).

1.5. Behandlingar

Icke farmakologisk behandling

Ändrade kostvanor samt mat, fysisk aktivitet och beteendeförändring är viktiga vid behandling av fetma (24). Överviktiga personer uppmuntras till att promenera en halvtimme dagligen (24).

Fysisk aktivitet och kostschema sänker nivåerna av blodsocker men hjälper inte alltid, därför behöver patienter ha läkemedel för att ha blodsockernivåerna under kontroll (22).

Bariatrisk kirurgi

En annan metod som behandlar fetma är ett kirurgiskt ingrepp. Det räknas nu som en av de framgångsrika metoderna, genom att minska matintag. Därför är det viktigt att överviktiga patienter som genomgår kirurgiskt ingrepp äter en näringsrik mat och komplementerar det med kosttillskott (25). Det finns en hel del krav som måste godkännas för att överviktiga patienter ska kunna genomgå kirurgiskt ingrepp såsom (26) :

1. Det ska ha varit överviktiga patienter i mer än 5 år och ha BMI >35
2. Ålder på patienter ska vara 18 år eller äldre
3. Patienter har tidigare försökt med andra metoder för att gå ner i vikt.
4. Patienter har accepterat operationsriskerna.

Farmakologisk behandling

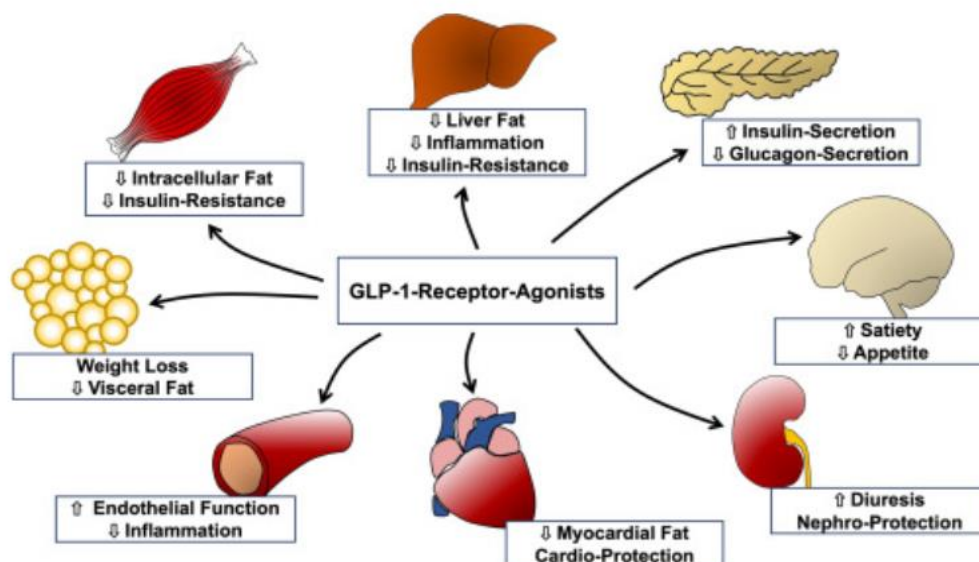
I dagsläget så finns det tre receptbelagda läkemedel i Sverige som är inriktade vid behandling av fetma, liraglutid och säljs som (Saxenda[®]), buproion/naltrexon och säljs som (Mysimba[®]) och orlistat och säljs som (Xenical[®]).

Glucagon-like peptide -1 (GLP-1)

GLP-1 är ett peptidhormon som produceras från enteroendokrina L-celler som finns i mag-tarm kanalen och det utsöndras till blodbanan när maten som innehåller fett, proteinhydrolysat, som är med hjälp av hydrolysisprocess har protein brutit ner till mindre beståndsdelar så att kroppen kan absorbera den, eller glukos kommer in i tolvfingertarmen (27). GLP-1 är en inkretin hormon som frisätter som en respons vid intag av mat (28). GLP-1 stimulering i sin tur leder till insulinsekretion, dessutom så minskar glukagonfrisättning och magsäckstömning blir långsammare och en mättnadskänsla ökar genom en direkt påverkan på hypotalamus (28). En nackdel med den naturliga GLP-1 är att den bryts väldigt snabbt av ett enzym som kallas för dipeptidylpeptidas 4 (DPP-4) vilket resulterar en halveringstid på 2 minuter (29). För att ta del av del av den positiva effekten av GLP-1 har forskarna utvecklat en GLP-1 receptoragonist som har samma effekt som GLP-1 men har längre halveringstid i kroppen (29).

Glucagon-like peptide-1 receptor agonist

Exendin-4 är en GLP-1 receptor agonist med 39 aminosyror (Se figur 2), som upptäcktes i giftet från en ödla *Heloderma suspectum* (30). Eftersom exendin-4 strukturen liknar till stort sett inkretinhormin GPL-1 (7-36) verkar det som en agonist, vilket leder till att exendin-4 interagera med GLP-1 receptorer som i sin tur höjer cyklisk adenosinmonofosfat (cyclic AMP) i beta- β - cellerna i Langerhansöarna och det resulterar i att insulin-sekretion ökar (31). Det finns flera GLP-1 analoger som utvecklades och en av dem är liraglutid som är mer homolog med endogen GLP-1 jämfört med andra GLP-1 analoger. Utöver den positiva inverkan på mag-tarm-kanalen, och insulinfrisättning så har GLP-1 analoger en positiv verkan på lever, muskler, och fettvävnad, samt även på immunförsvaret, och det kardiovaskulära- och cerebrala systemet (32). Pga. strukturen av GLP-1 analoger så har de administrerats subkutant, mha. de mättade fettsyror som adderas till strukturen och formar oligomerer och i sin tur binder till albuminet vilket leder till att strukturen blir mer hydrofobisk och utför sin verkan (33). Nyligen har ett GLP-1 analog som kallas semaglutid blivit godkänd att administreras peroralt för behandling av kardiovaskulära sjukdomar (34).



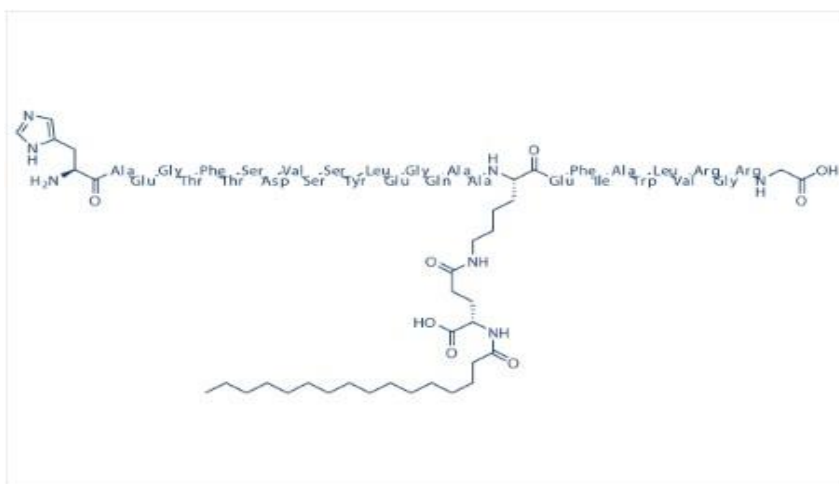
Figur 2: GLP-1 receptor agonist verkningsmekanism. Figuren är reproduceras från (35), (licensnummer 5663791047188)

Liraglutid

Liraglutid, se figur 2 är en långverkande glukagonlik peptid 1 (GLP-1) analog, där dosen av liraglutid varierar beroende på användning (35). Liraglutid förbättrar glukoshomeostas och minskar kroppsvikt (35). I Sverige säljs liraglutid receptbelagd under preparatnamnet Saxsenda[®] för behandling av fetma genom att reglera hungerkänsla och skjuta upp magsäckens tömning och under preparatnamnet Victoza[®] för behandling av T2D genom att stimulera insulinutsöndring (36).

Administrering

Liraglutid, (se figur 3) injiceras subkutant i buken, överarmen eller i låret (37). Injektionspenna består av en förfylld penna som innehåller 18 mg av det verksamma substansämnet liraglutid i en volym på 3 ml. Startdosen för en vuxen person är 0,6 mg dagligen, sen ökas dosen till 3,0 mg dagligen. Dosen trappas upp med 0,6 mg per vecka för att för att läkemedlet ska tolereras bra och för att undvika svåra biverkningar, se tabell 2. Vid behandling av typ 2 diabetes, administreras liraglutid en gång dagligen vid doser av 1,2 mg och 1,8 mg. Det har observerat också viktminskning vid dessa doser och vid högre dos på 3,0 mg. Liraglutid reducerar vikt genom att reglera kaloriintaget och minskar aptiten (38).



Figur 3. strukturen av liraglutid, bilden är tagen från MuseChemicals (39).

Tabell 2: upptrappning dos under 4 veckor och framåt.

| | Dos (mg) | veckor |
|--------------------------------------|----------|------------|
| Upptrappning av dosen under 4 veckor | 0,6 | 1 |
| | 1,2 | 2 |
| | 1,8 | 3 |
| | 2,4 | 4 |
| Framåt | | 3,0 |

Verkningsmekanism

Liraglutid är en GLP-1 analog som liknar humant GLP-1 med 97%. Det är sekvenshomolog (37). Läkemedlet fungerar som GLP-1 receptor agonist som ökar cykliskt AMP som i sin tur leder till insulinfrisättning vid förhöjda glukos koncentrationer (40). Insulinfrisättningen avtar sedan när blodsockerkoncentrationen minskas och närmar sig ett normalblodsocker (40). Däremot leder liraglutid till glukagonutsöndringen minskar (40). GLP-1 analoger används också som regulator av matintag och aptit genom att ha effekter i hjärnan och effekter på magsäcken som leder till att tömningen blir långsammare(41). Den exakta verkningsmekanismen för GLP-1 analoger för viktreducering är fortfarande inte känd (42).

Biverkningar

Många studier har visat att behandling med liraglutid ha bättre effekt viktminskande förmåga jämfört med andra läkemedel för viktminskning, men många deltagare i studierna har valt att inte slutföra studien pga. biverkningarna. Biverkningar uppstår beroende på vilken dos de har tagit. Andra studier har också visat att behandlingen med liraglutid för viktminskning är mer effektiv och säkrare för patienter som inte har diabetes (43). De vanligaste biverkningar vid användning liraglutid mot T2D var illamående och diarre, medan förstoppning, kräkningar, dyspepsi och magsmärta var mindre vanliga. De gastrointestinala biverkningar rapporteras komma i början av behandlingen sedan avtar biverkningarna (37). Vid behandling av övervikt och fetma med liraglutid har det mesta av biverkningarna kopplade till magtarmkanalen såsom illamående, diarre, kräkningar och förstoppning (44).

Orlistat

Orlistat är en antiobesitasmedel som säljs receptbelagd i Sverige. Läkemedlet subventioneras för personer som har BMI över 35 kg/m² med endast fetma och för personer som har BMI 28 kg/m² som har fetma och en riskfaktor som diabetes (24). Den dagliga dosen för en vuxen person är 120 mg tre gånger dagligen, som intas i samband med vatten före eller efter mat (45).

Buproion/naltrexon

Är en antiobesitasmedel som säljs receptbelagd i Sverige. Läkemedlet är ej subventionerat i Sverige. Läkemedlet tas tillsammans med kalorireducerad mat och ökad fysisk aktivitet. Personen tar läkemedlet om de har BMI ≥ 30 kg/m² eller BMI ≥ 27 kg/m² med en riskfaktor eller flera såsom hypertoni, dyslipidemi och diabetes (46). Efter påbörjad behandling ska dosen ökas under fyra veckor enligt följande schema:

En tablett på morgonen tas under första veckan. Andra veckan är det två tabletter per dag, en på morgonen och en på kvällen. Under vecka 3 är det 2 tabletter på morgonen och en tablett på kvällen. Under vecka 4 och framöver är det 4 tabletter totalt två på morgonen och två på kvällen (46).

2. Syfte

Syftet med arbetet är att undersöka säkerhet av att använda liraglutid som monoterapi eller i kombination med metformin för att behandla kvinnor som hade övervikt och fetma som också var drabbade av polycystiskt ovarial syndrom.

3. Material och metod

Arbetet utfördes som en litteraturstudie. Det är baserat i första hand på vetenskapliga artiklar som undersöktes effektivitet och säkerhet av att använda liraglutid i olika doser för att behandla övervikt och fetma. De var publicerade artiklar från de senaste 10 åren. Sökningen efter vetenskapliga artiklar genomfördes via en databas som kallas för "PubMed" som är en godkänd sökbar databas där olika typer av publicerade studier bland annat kliniska randomiserade studier finns att tillgå. Studierna var från de senaste 10 åren, typ av studier begränsades med sökfiter till "Randomized Controlled Trial".

Inklusionskriterier för val av artiklar var att de undersökte effektivitet och säkerhet av att använda liraglutid genom att jämföra den med ett annat läkemedel eller med placebo, i studierna deltog personer med $BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$ med eller utan diabetes, åldern skulle vara 18 år eller äldre. Dessutom skulle det delta kvinnor med PCOS. De studier som handlade om djurförsök och studier som inkluderade personer med typ 1 diabetes uteslöts. Sökorden som används från början var "liraglutid, fetma, viktminskning, BMI, behandling". Sökningen gav 18 träffar.

PCOS är en riskfaktor till fetma och examensarbetet handlar om att undersöka effektiviteten av att använda liraglutid som monoterapi eller i kombination med metformin hos kvinnor som var överviktiga och hade PCOS så har en till sökning görs med samma sökord plus "Metformin och PCOS". Resultatet gav 4 artiklar varav 3 valdes som uppfyllde kraven. En sista sökning gjordes efter att årtalen ändrades så att bara de nyaste artiklarna kommer upp. Årtalen filterades från 2021 till 2023 för att undersöka nya artiklar om det har skett nya ändringar angående användning av liraglutid som en monoterapi eller i kombination med andra läkemedel. Sökorden som används var "liraglutid, Metformin, PCOS" vilket gav en träff som uppfyllde kraven efter att ha läst abstraktet. Sökningen för de vetenskapliga artiklarna ägde rum mellan augusti och september 2023.

4. Resultat

Tabell 3 : Studieartiklar som valts för analys. I tabell återges namn, syfte, primära och sekundära slutpunkter, behandling och resultat.

| Studie | Syfte | Primära och sekundära slutpunkter | Behandling som används, antal deltagare och tid | Resultat |
|--|---|--|--|---|
| Studie1 Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin. | Syftet med denna studie är att undersöka effektiviteten av att använda glukagonliknande peptid 1-receptor agonist som en tilläggsbehandling hos överviktiga kvinnor med PCOS som inte har diabetes och som har gått ner 5% av kroppsvikt vid förbehandling med metformin. | Primära slutpunkter: förändringen i antropometriska mått på fetma. Sekundära slutpunkter: endokrina och metabola förändringar | Liraglutid 1,2 mg 11 patienter Ålder: 36,1± 3,8 BMI (kg/m²): 39,3±4,2 Metformin 1000 mg 14 patienter Ålder: 37,9 ± 4,0 BMI (kg/m²): 36,6 ± 3,5 COMBI 2000mg/dag+ 1,2mg/dag 11 patienter Ålder: 35,3 ± 5,5 BMI (kg/m²): 37,6 ± 5,1 Tid: 12 veckor | Liraglutid 1,2 mg Vikt: -3,8±3,7 kg BMI (kg/m²) = 37,9±4,0 Metformin 1000 mg Vikt: -1,2±1,4 kg BMI (kg/m²) = COMBI Vikt: -6,5±2,8 kg BMI (kg/m²): 36,1 ± 3,8 |
| Studie 2: A 12-week treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide leads to significant weight loss in a subset of obese women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome. | Syftet med denna artikel var att undersöka effekten och säkerheten av att använda liraglutide för viktminskning för patienter som har nyligen fått diagnosen PCOS. | Primära slutpunkter: förändringen i antropometriska mått av fetma. Sekundära slutpunkter: endokrina och metabola förändringar | Liraglutid 1,2 mg 14 patienter Ålder: 29,5 ± 7,7 BMI (kg/m²): 41,6 ± 5,3 Metformin1000 mg 14 Patienter Ålder: 25,3 ± 5,2 BMI (kg/m²): 37,4 ± 6,4 Tid: 12 veckor | Liraglutid 1,2 mg Vikt: -3,0± 0,6kg BMI (kg/m²): 40,5 ± 5,1 Metformin 1000 mg Vikt: -2,3 ±0,1kg BMI (kg/m²): 36,5 ± 6,3 |
| Studie 3: Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial | Syftet med denna studie var att undersöka effektiviteten av att ta hög dos av liraglutide som monoterapi eller att ta en låg dos av liraglutide i kombination med metformin hos patienter som har PCOS | Primär slutpunkt: Förändring i antropometriska mätningar. Sekundär slutpunkt: metaboliska och endokriniska förändringar | Liraglutid 3,0 mg/dag 14 patienter Ålder: 34,6 ± 6,1 BMI (kg/m²): 39,2 ± 5,5 COMBO 2000mg/dag+ 1,2mg/dag 14 patienter Ålder: 31,6 ± 5,9 BMI (kg/m²): 37,5 ± 5,3 Tid: 12 veckor | Liraglutid 3,0 mg Vikt: -6,3±3,7 kg BMI (kg/m²): 37,0 ± 4,2 COMBO Vikt: -3,6±2,5kg BMI (kg/m²): 36,2 ± 4,4 |
| Studie 4: Effect of metformin versus metformin plus liraglutide on gonadal and metabolic profiles in overweight patients with polycystic ovary syndrome. | Syftet med denna studie är att utvärdera och jämföra effekterna av att använda metformin som monoterapi eller i kombination med liraglutid för patienter som är överviktiga med PCOS. | Primära slutpunkter: förändringen i antropometriska mått av fetma. Sekundära slutpunkter: endokrina och metabola förändringar | Metformin 1000 mg 25 Patienter Ålder:23.52 ±4.65 BMI (kg/m²): 29,69 ± 3,44 COM 2000mg/dag+ 1,2mg/dag 27 Patienter Ålder:25,85 ±4,45 BMI (kg/m²): 28,8 ± 4,25 Tid: 12 veckor | Metformin 1000 mg Vikt: -5,0±0,01kg BMI (kg/m²): 26,24 ± 2,75 COM: Vikt: -9,23±1,23kg BMI (kg/m²): 26,88 ± 3,76 |

4.1 Studie 1: Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin.

Jensterle S, *et al.*, 2014 (48)

Syfte

Syftet med denna studie är att undersöka effektiviteten av att använda glukagonliknande peptid 1-receptor agonist som en tilläggsbehandling hos obesa kvinnor med PCOS som inte har diabetes och som har gått ner 5% av kroppsvikt vid förbehandling med metformin.

Material och metod

Kvinnor rekryterades från en poliklinik för endokrinologi, diabetes och metabola sjukdomar vid universitet i Ljubljana "medical center of Ljubljana", där 40 kvinnor valdes ut från en grupp på 215 kvinnor med PCOS. Kvinnorna med PCOS som från början fått metformin pga. metaboliska störningar och/eller anovulation. Kvinnorna som inkluderades i denna studie var 18 år eller äldre, premenopausal, hade fetma ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), hade tagit metformin 2000 mg för cirka 6 månader och minskat 5% av kroppsvikten. Exklusionskriterier var kvinnor med diabetes mellitus typ1 eller 2, eller om de diagnosticerats med karcinom. En familjemedlem eller patienten själv haft MEN2, kardiovaskulär, njure eller leversjukdomar exkluderades från studien. Patienter som har använt andra läkemedel än metformin som misstänkt har reproduktions eller metabola effekter inom 90 dagar innan studien påbörjade exkluderades från studien. Den primära utfallsmått var förändringen i antropometriska mått av fetma, medan den sekundära utfallsmått var endokrina och metabola förändringar. Cirka 40 kvinnor med PCOS som hade fetma och förbehandlade med metformin deltog i en 12 – veckors öppen, randomiserad studie. Deltagarna tilldelades i en av tre behandlingsar: Metformin (MET) 1000 mg, liraglutide (LIRA) 1,2 mg subkutant en gång dagligen (QD s.c.), eller kombination (MET) 1000 mg och LIRA 1,2 mg QD s.c. (COMBI). RAND programmet i Excel användes för att randomiserade deltagarna. Deltagarna fick genomgå antropometeriska mätningar i början av studien, efter 4 och 8 veckor och i slutet av studien. Med antropometriska mätningar menas längd, vikt, midjemått och blodtryck. BMI beräknades genom att dividera vikt i kg med längd i kvadratmeter. Se tabell 4.

Etikgodkännande och samtycke att delta

Alla deltagare fick information om studiens syfte och lämnade ett skriftligt samtycke innan studien påbörjade. Studien genomfördes i enlighet med Helsingforsdeklaration och var godkänd av den nationella etiska kommittén.

Tabell 4 : Vikt i (kg), BMI, kroppsvikt och midjemått före behandling.

| Behandling | Vikt (kg) | BMI (kg/m ²) | Midjemått (cm) |
|--------------|--------------|--------------------------|----------------|
| LIRA | 108,9 ± 15,1 | 39,3 ± 4,2 | 124,9 ± 9,9 |
| COMBI | 105,5 ± 2,8 | 37,6 ± 5,1 | 121,9 ± 17,7 |
| MET | 103,2 ± 6,3 | 36,6 ± 3,5 | 122,3 ± 7,0 |

Resultat

36 deltagare (11 från LIRA, 14 från MET och 11 från COMBI) slutförde studien. Resultatet för viktminskning redovisas i tabell 5.

Tabell 5 : Viktminskning i (kg), förändring ≥ 5% i kroppsvikt, BMI förändring och midjemått förändring efter 12 veckor.

| Behandling | Vikt (kg) | Förlorade ≥ 5% av kroppsvikt | BMI (kg/m ²) | Midjemått (cm) |
|--------------|--------------|------------------------------|--------------------------|----------------|
| LLIRA | -3,8±3,7 kg | 16% | -1,3±1,3 | -3,2±2,9 |
| COMBI | -6,5 ±2,8 kg | 22% | -2,4±1,0 | -5,5±3,8 |
| MET | -1,2±1,4 kg | - | -0,5±0,5 | -1,6±2,9 |

Resultatet för den sekundära utfallsmått visade att COMBI och LIRA grupperna hade en förbättringseffekt vad det gäller nedsatt glukostolerans (IGT) jämfört med MET gruppen, där 33% av alla patienter från alla behandlingsgrupper hade nedsatt glukostolerans (IGT) i början av studien (sex i MET, två i COMBI och fyra i LIRA). Efter 3 månader hade en betydande andel av kvinnor, 42% en normal glukostolerans (tre i LIRA, en i MET och en i COMBI). Vid början av behandlingen hade sex kvinnor i MET-gruppen, sju i LIRA gruppen och fyra i COMBI gruppen hade metaboliska syndrom och efter tre månader så har syndromen försvunnit hos tre av fyra i COMBI gruppen, tre av sju i LIRA gruppen och kvarstod hos alla sex kvinnor i MET gruppen. När det gäller endokrina förändringar så fanns det en signifikant skillnad mellan COMBO gruppen jämfört med LIRA och MET grupperna. Resultatet visade en statistiskt signifikant minskning av nivåerna på androstenedion hos COMBI gruppen tillskillnad från MET och LIRA som hade en signifikant ökning på androstenedionnivån.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som deltagarna fick var kopplade till mag-tarmkanalen. Det var av mild till måttlig grad. Biverkningarna var vanligare i båda LIRA- och COMBO- gruppen än i MET- gruppen. I MET-gruppen, där en (1/14) av deltagarna hade ett tillfälligt mildt GI-kanalproblem i form av diarré och illamående. Det var två deltagare (2/14) som hade hypoglykemibiverkningar. Biverkningarna som var kopplade till LIRA- gruppen var illamående (6/11), diarré (6/11), huvudvärk (3/11), Irritation vid injektionsstället under första veckan, och de var två deltagare som fick mindre hypoglykemibiverkningar. Deltagarna i COMBO- gruppen hade rapporterat biverkningar som illamående (6/11), huvudvärk (3/11), sömnlöshet (2/11).

4.2. Studie 2: A 12-week treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide leads to significant weight loss in a subset of obese women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome.

Jensterle M *et al.*, 2015 (49)

Syfte

Syftet med denna artikel var att undersöka effekten och säkerheten av att använda liraglutide för viktminskning för patienter som har nyligen fått diagnosen PCOS.

Material och metod

Kvinnor med PCOS diagnos rekryterades från National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). Ferryman Gallwey skala fick användas för att identifiera förekomst av hirsutism. Exklusionskriterier var typ 1 och 2 diabetes, multipel endokrin neoplasi 2 (MEN2), kardiovaskulära-, njure- och hepatitsjukdomar, användning av läkemedel som kan ha effekt på reproduktiv, användning av insulin eller användning av statiner inom 90 dagar innan studiestart. Däremot 18 år eller äldre fram till menopaus med BMI ≥ 30 (kg/ m²) inkluderades i studien. Patienterna randomiserade med hjälp av RAND programmet i Excel, där första gruppen fick Metformin (MET) 1000 mg två gånger dagligen och den andra gruppen fick liraglutid (LIRA) 1,2 mg QD, subkutant. Behandlingen av liraglutid påbörjade med dosen 0,6 mg som injiceras subkutant en gång dagligen som därefter ökades till 1,2 mg efter en vecka. Metformin gruppen hade en initialdos på 500 mg en gång dagligen och därefter ökades dosen med 500 mg var tredje dag till 1000 mg två gånger dagligen. I början av studien fick patienterna genomgå antropometriska mätningar som längd, vikt, midjan och blodtrycket. Den primära utfallsmått var förändringen i antropometriska mått av fetma, medan den sekundära utfallsmått var endokrina och metabola förändringar. Se tabell 6.

Etikgodkännande och samtycke att delta

Alla patienter fick information om studiens syfte och lämnade ett skriftligt samtycke innan studien påbörjade. Studien genomfördes i enlighet med Helsingforsdeklaration och godkändes av den nationella etiska kommittén.

Tabell 6: Medelvikt, midjemått och BMI vid start för båda grupperna.

| Behandling | Vikt (kg) | BMI (kg/m ²) | Midjemått (cm) |
|-------------------|--------------|--------------------------|----------------|
| Liraglutid 1,2 mg | 113,7 ± 18,1 | 41,6 ± 5,3 | 128,5 ± 13,9 |
| Metformin 1000 mg | 103,6 ± 19,7 | 37,4 ± 6,4 | 121,6 ± 17,1 |

Resultat

Tjugo åtta patienter slutförde studien, där 14 patienter behandlades med liraglutid och 14 patienter behandlades med metformin. En patient från metformin gruppen exkluderades från studien pga. svåra biverkningar i form av illamående. En patient exkluderades från liraglutid gruppen pga. biverkningar i form av irritation i injektionsställe. Två patienter från liraglutid gruppen exkluderades eftersom de inte fullföljde studien. Resultatet för viktminskning, midjemått BMI förändringar redovisas i tabell 7.

Tabell 7: Medelvikt, midjemått och BMI efter 12 veckor för båda grupperna.

| Behandling | Vikt (kg) | BMI (kg/m ²) | Midjemått (cm) |
|--------------------------|--------------|--------------------------|----------------|
| Liraglutid 1,2 mg | 110,7 ± 18,1 | 40,5 ± 5,1 | -4,4 ± 2,2 |
| Metformin 1000 mg | 101,3 ± 19,8 | 36,5 ± 6,3 | -2,6 ± 0,9 |

Resultatet för den sekundära utfallsmått har visat en statistisk signifikant skillnad då av jämförelse av liraglutid jämfört med metformin effekter gjorts vad det gäller endokrina förändringar. Skillnaden med avseende på den totala testosteonnivåer visades (P= 0,016), där metformin behandling visade en signifikant minskning av den totala testosteonnivåer, medan liraglutid behandlingen inte ledde till någon signifikant förändring. Tolv kvinnor hade IGT i början av studien, där bara hälften hade en normal glukostolerans vid slutet av studien (fyra kvinnor från liraglutid och två från metformin gruppen). När det gäller insulinkänslighet så har båda behandlingar inte visat något signifikant minskning i homeostatisk modellbedömning (HOMA-IR) poängen. Andra metaboliska förändringar såsom fasteglukos och insulin samt glukos och insulin under OGTT har inte heller förbättras. Nio kvinnor i metformin gruppen och nio i liraglutidgruppen hade metaboliska syndrom i början av studien. De metabola syndromen kvarstod hos sju av nio i metformin gruppen och fem av nio i liraglutid gruppen efter 3 månaders behandling.

Biverkningar

Båda läkemedlen var väl tolererade av patienterna. I metformin gruppen var det 9 av 14 patienter som hade gastrointestinala problem i form av illamående eller diarre, medan i liraglutid gruppen var 8 av 14 illamående, 3/14 diarre, 1/14 halsbränna, 2/14 huvudvärk, 2/14 ont i magen, 1/14 kräkningar, 4/4 yrsel och 1/14 huvudvärk. Patienter i liraglutid gruppen upplevde svår illamående gentemot metformin gruppen.

4.3. Studie 3: Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with Metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial.

Jensterle, *et al.*, 2017 (50)

Syfte

Syftet med denna studie var att undersöka effektiviteten av att ta hög dos av liraglutide som monoterapi eller att ta en låg dos av liraglutid i kombination med metformin hos patienter som har PCOS.

Material och metod

I denna randomiserade oblandade studie rekryterades 30 obesa kvinnor med diagnosen PCOS. Studien genomfördes i en öppenvårdsavdelning för endokrinologi, metabola sjukdomar och diabetes i universitetssjukhus i Ljubljana. Deltagarna hade en BMI ≥ 30 kg/m², de var 18 år fram och äldre fram till tidpunkten av menopaus, och hade fått diagnosen PCOS fenotyp A. Dessa var inklusionskriterierna för att delta i studien. De som exkluderades från studien var patienter som har haft cancer, kardiovaskulära sjukdomar, njursjukdomar, hepatitsjukdomar, eller har använt läkemedel som påverkar reproduktionen metabolismen innan studiestarten. Patienterna som deltog randomiserade, antingen till COMBO eller till LIRA3 gruppen. I COMBO gruppen, fick deltagarna metforminbehandling som inleddes med en startdos på 500 mg dagligen, och därefter till 1000 mg två gånger dagligen (BID). Startdosen liraglutid i COMBO gruppen var 0,6 mg som injiceras s.c. en gång dagligen och höjdes därefter till 1,2 mg. Startdosen för liraglutid i COMBO gruppen var 0,6 mg som injiceras s.c. och dosen höjdes därefter till 3 mg. Den primära utfallsmått var genomsnittliga förändringar i viktminskning och BMI, medan den sekundära utfallsmått var metabola och endokrinologiska förändringar. Se tabell 8.

Etikgodkännande och samtycke att delta

Alla patienter fick lämna ett skriftligt samtycke innan de deltog i studien som godkänns av den slovenska nationella medicinska etikkommittén. Studien genomfördes i enlighet med Helsingfors deklARATIONEN och god klinisk sed.

Tabell 8: Medelvikt och BMI vid start för båda grupperna.

| Behandling | Vikt (kg) | BMI (kg/m ²) | Midjemått (cm) |
|--------------------------|------------------------|--------------------------|------------------|
| Liraglutid 3,0 mg | 111,1 \pm 14,8 kg SD | 39,2 \pm 5,5 | 110,1 \pm 12,0 |
| COMBO | 102,5 \pm 9,0 kg SD | 37,5 \pm 5,3 | 105,2 \pm 10,7 |

Resultat

Trettio kvinnor deltog i studien (33,1 \pm 6,1 år gamla, BMI 38.3 \pm 5,4 kg/m²). Två deltagare exkluderades därefter från studien pga. protokollöverträdelser. Resultatet visade att det inte finns något statistiskt signifikant skillnad mellan COMBO gruppen och LIRA3 gruppen. Resultatet för viktminskning, BMI förändringar och midjemåttförändringar redovisas i tabell 9.

Tabell 9 : Viktminskning i (kg), BMI förändring, förändring $\geq 5\%$ i kroppsvikt och midjemått förändring efter 12 veckor.

| Behandling | Vikt (kg) | Förlorade $\geq 5\%$ av kroppsvikt | BMI (kg/m ²) | Midjemått (cm) |
|---------------------------|----------------|------------------------------------|--------------------------|----------------|
| Liraglutide 3,0 mg | -6,3 \pm 3,7 | 57,1% | -2,2 \pm 1,3 | -4,2 \pm 3,4 |
| COMBO | -3,6 \pm 2,5 | 35,7% | -1,3 \pm 0,9 | -2,2 \pm 6,2 |

Resultatet för den sekundära utfallsmått har COMBO visat en signifikant minskning av glukos vid 0 (p = 0,015) och vid 120 minuter (p = 0,016), HOMA-IR (p = 0,013) och insulin av OGTT vid 0 minuter (p = 0,035). Medan LIRA3 behandlingen har en signifikant förbättring för insulin- och glukosnivåer vid 120 minuter av OGTT (p = 0,002 respektive p = 0,008). När det gäller endokrina förändringar så har COMBO behandlingen visat en signifikant minskning på

testosteron medan minskning i LIRA3 gruppen inte var statistiskt signifikant. Androstendion och minskning av den fria testosteron var mer i COMBO jämfört med LIRA3.

Biverkningar

De vanligaste biverkningar i liraglutid gruppen var illamående, där 8 /14 hade illamående och 5/14 hade diarre. Mindre vanliga var kräkningar som rapporterades hos 1/14 patienter och huvudvärk hos 2/14 patienter. En patient från liraglutid gruppen fick hypoglykemi. I COMBO gruppen rapporterade 6/14 patienter biverkningar i form av illamående, diarre hos 6/14 patienter och sömnlöshet hos 1/14. En kvinna från liraglutid gruppen fick symptom kopplade till gallblåsan en vecka efter att ha avslutat studien.

4.4. Studie 4: Effect of metformin versus metformin plus liraglutide on gonadal and metabolic profiles in overweight patients with polycystic ovary syndrome.

Xing *et al.*, 2022 (51)

Syfte

Syftet med denna studie är att utvärdera och jämföra effekterna av att använda metformin som monoterapi eller i kombination med liraglutid för patienter som är överviktiga med PCOS.

Material och metod

Kvinnor med diagnosen PCOS rekryterades för studien från Hospital of China Medical University under perioden januari. 2021 till januari 2022. Inför studien var det totalt 60 kvinnor som var mellan 18 till 40 år som hade blivit informerade om studiens syfte och fick skriva under frivilligt för att delta i studien. Inklusionskriterier för att få delta var att deltagare hade ett värde av BMI ≥ 24 kg/m², var att de ej hade tagit läkemedel som kan påverka insulinkänslighet eller äggstocksfunction inom de första månaderna innan studien påbörjades, de skulle ej ha använt preventivmedel eller har PCOS av fenotyp B med ovulatorisk dysfunktion och hyperandrogensim enligt Rotterdams diagnostiska kriterier. Exklusionskriterier var allergi mot liraglutid eller metformin, svåra kardiovaskulära sjukdomar, testresultat på leverfunktion som visar ett högre värde av alaninaminotransferas, ALT än gränsen för ett normalt värde, njurinsufficiens, sköldkörtelfysfunktion, har haft cancer tidigare, regelbundet intag av alkohol varje vecka eller amning och graviditet. Studien var en randomiserad och oblindad. Patienterna tilldelades slumpmässigt till antingen ta metformin 1000 mg två gånger dagligen eller kombination MET 1000 mg och LIRA 1,2 mg QD s.c. (COM) under 12 veckor. Under de 12 veckorna fick alla patienter samma kostschema och samma fysiska träningar. Patienter återvände tillbaka till sjukhuset för bedömning vecka 4 och vecka 12. Antropometriska mätningar såsom längd, bukomfång, BMI och vikt för patienterna togs i början av studien och vid vecka 4 och vecka 12. Dosen för metformin gruppen började med 500 mg en gång dagligen tills måldosen nåddes efter en vecka på 1000 mg två gånger dagligen, medan den andra gruppen som utöver metformin fick liraglutid inledde dosen med 0,6 mg QD och titrerades upp till måldosen nåddes på 1,2 mg QD efter en vecka. Se tabell 10.

Etikgodkännande och samtycke att delta

Studien genomfördes i enlighet med Helsingforsdeklarationen och godkändes av etikkommittén vid Shengjings sjukhus av Kinas medicinska universitet.

Tabell 10: medelvikt, bukomfång och BMI vid start för båda grupperna.

| Behandling | Vikt (kg) | BMI (kg/m ²) | Midjemått (cm) |
|-------------------|---------------|--------------------------|----------------|
| COM | 79,09 ± 8,46 | 29,69 ± 3,44 | 95,69 ± 8,9 |
| Metformin 2000 mg | 76,50 ± 12,44 | 28,80 ± 4,25 | 91,96 ± 12,1 |

Resultat

Bara 52 patienter (25 i metformin gruppen och 27 i metformin plus liraglutid gruppen) slutförde studien. Resultatet för viktminskning, BMI förändringar och midjemått förändringar redovisas i tabell 11.

Tabell 11: viktminskning, BMI förändringar och midjemått förändringar efter 12 veckor för båda grupperna.

| Behandling | Vikt (kg) | BMI (kg/m ²) | Midjemått(cm) |
|-------------------|--------------|--------------------------|---------------|
| COM | -9,13 ± 1,23 | -3,45 ± 0,69 | -9,39 ± 0,7 |
| Metformin 2000 mg | -5,06 ± 0,94 | -1,92 ± 0,49 | -8,56 ± -0,3 |

Resultatet för det sekundära utfallsmåttet visade att metaboliska förändringar såsom fastingglukos (FG) och HOMA-IR inte förändras signifikant. Studien visade ingen signifikant minskning i COM såväl metformin grupperna, dvs metformin behandling såväl COM behandling har likadant effekt vad det gäller minskning av FG och HOMA-IR.

Biverkningar

Måttliga biverkningar rapporterades de första två veckorna av behandlingen från båda grupperna, men mest från gruppen som fick båda liraglutid och metformin såsom kräkningar illamående, halsbränna och diarre. Två patienter fick hypoglykemi och en patient från COM gruppen fick irritation vid injektionsställe.

5. Diskussion

Syftet med examensarbete var att undersöka effekten av att använda liraglutid som monoterapi eller i kombination med metformin för att behandla kvinnor som hade övervikt eller framför allt fetma som också var drabbade av polycystiskt ovarial syndrom. Genom att analysera fyra olika litteraturstudier som valdes ut från en sökning databas "PubMed" för att undersöka effektiviteten av liraglutid som viktminskning metod. BMI ≥ 24 kg/m² med eller utan diabetes, åldern skulle vara 18 år eller äldre. Dessutom skulle det delta kvinnor med PCOS var inklusionskriterierna för att delta i studier. Det finns flera kliniska studier som stödjer tesen om att liraglutid har viktminskningseffekt (52).

I Studie 1 (47) gav behandlingen med liraglutid 1,2 mg per dag med metformin 1000 mg två gånger per dag i kombination större viktminskning, BMI förändring och midjemått förändring, (-6,5 \pm 2,8 kg, -2,4 \pm 1,0 kg/m² och -5,5 \pm 3,8 cm) jämfört med liraglutid 1,2 mg och metformin 1000 mg två gånger dagligen som monoterapi. Resultatet var statistisk signifikant. Resultatet visade att effekten av metformin är dosberoende, vilket stödjdes av andra studier som visade obesa kvinnor gick ner i vikt mer vid användandet en hög dos på 2250 mg/dag jämfört med 1500 mg/ dag (53). Andra studier (54) ha visat att GLP-1- receptoragonist som tex liraglutid leder till en ihållande och progressiv viktminskning hos patienter med eller utan TD2.

En nackdel med denna studie var att den är en pilotstudie men ett litet antal deltagare på 40, vilket betyder att det finns inga andra tidigare studier som kan styrka effektiviteten och säkerheten av att använda liraglutid i kombination med metformin som behandling för överviktiga kvinnor som lider av PCOS. Detta kan räknas som svaghet på statistiken. En annan begränsning var att studien var en open-label studie vilket innebär att deltagarna och forskaren var medvetna om vilken behandling som ges. När det gäller opartiskhet så har författarna konstaterade att det inte fanns några intressekonflikter som kunde påverka studien. Studien finansierades av ett bidragsnummer (20 120 047) från University Medical Center i Ljubljana, Slovenien.

I studie 2 (48) visade resultat ingen signifikant skillnad i vad det gäller viktminskning, BMI förändring och midjemått förändring mellan liraglutid 1,2 mg som monoterapi och metformin 1000 mg två gånger dagligen som monoterapi, (-3,0 \pm 0,6kg, 40,5 \pm 5,1 kg/m², -4,4 \pm 2,2 cm) för liraglutid och (-2,3 \pm 0,1kg, 36,5 \pm 6,3 kg/m², -2,6 \pm 0,9 cm). Tar man hänsyn till andra data resultat så har liraglutid visad en signifikant större viktminskning hos kvinnor mer PCOS och som har större metabolisk riskprofil gentemot metformin. En nackdel med denna studie var att antal deltagare inte var stor vilket kan begränsa generaliserbarheten av resultatet. En annan begränsning var att studien aldrig nämnde om studien var dubbelblind eller inte, vilket kan öka risken för deltagare och forskaren att påverka resultatet på ett negativt sätt. Studien finansierades av ett bidragsnummer (20 120 047) från University Medical Center i Ljubljana, Slovenien.

Både behandlingarna i studie 3 (50) visade en signifikant viktminskning i COMBO -3,6 \pm 2,5 kg och i LIRA gruppen -6,3 \pm 3,7 kg, men mer viktminskning observerades i LIRA gruppen. BMI respektive midjemått förändringar var mer i LIRA gruppen 37,0 \pm 4,2 kg/m² respektive -4,2 \pm 3,4 cm gentemot COMBO gruppen 36,2 \pm 4,4 kg/m² respektive -2,2 \pm 6,2 cm. Med hänsyn till sekundära utfallsmått så har metformin och liraglutid en bra kombination för obesa kvinnor med PCOS, där metformin har en bra effekt på äggstockarna och ämnesomsättning och förbättrar insulinresistens, medan liraglutid som är en GLP-1 agonist har bättre effekt på att minska aptiten och orsakar reducere i vikt, BMI och midjemåttet. En begränsning som finns i denna studie var att studien var för liten för att kunna bedöma hållbarheten av att

använda kombinationsbehandlingen under en längre tid. En annan begränsning var att urvalet var för litet. En fördel i denna studie var att forskaren använde en patofysiologisk stödstrategi. Med det menas att forskarna använde en kombination av två läkemedel som verkar tillsammans för att påverka kroppens vikt och ämnesomsättning hos obesa kvinnor med PCOS. Studien finansierades av bidragsnummer (20 120 047) University Medical Center i Ljubljana, Slovenien. Vad det gäller intressekonflikter konstaterar författarna att det inte fanns några intressekonflikter som kan skapa en bias i forskning.

I studie 4 (51) gav behandlingen med liraglutid 1,2 mg per dag med metformin 1000 mg två gånger per dag i kombination bättre resultat i vad det gäller viktnedgång, BMI förändring och bukmått förändring ($-9,13 \pm 1,23$ kg, $26,24 \pm 2,75$ kg/m² och $-9,39 \pm 0,7$ cm) med p-värde för alla på 0,01, jämfört med metformin 1000 mg två gånger dagligen som monoterapi ($-5,06 \pm 0,94$ kg, $26,88 \pm 3,76$ kg/m² och $-8,56 \pm 0,3$ cm) med p-värde för alla på 0,01. Resultat visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan båda grupperna när det gäller viktnedgång, BMI förändring och bukmått förändring. Anledning till att det inte fanns statistiskt skillnad mellan grupperna var pga. behandlingsperioden var kort eller de BMI-värdena för kinesiska deltagare var lägre vid jämförelse med andra studier som Sever et al. (50) Och Jensterle et al. (50) som hade europeiska deltagare med högre BMI. En annan begränsning som påverkade studien var att studien genomfördes på en klinik vilket kan påverka generaliserbarhet av resultaten. Studien finansierades av Science Technology Department People's Livelihood Science Technology Joint Program I provinsen Liaoning.

6. Slutsats

Korttidsbehandling med liraglutid 1,2 mg/dag tillsammans med metformin 1000 mg 2 gånger/dag i kombination är associerad med signifikant större viktminskning, BMI förändring och midjemått förändring jämfört att använda liraglutid eller metformin som monoterapi. Studierna som ingår i arbetet har visat att liraglutid ger bättre effekt jämfört med metformin hos obesa kvinnor med PCOS och som har högre metabolisk riskprofil. En annan slutsats som kan dras är användning av liraglutid med metformin gav en synergistisk effekt som gav mindre biverkningar hos obesa kvinnor. Alla studier varade i 12 veckor med en liten urvalgrupp av obesa kvinnor med PCOS, därför flera studier krävs med flera antal deltagare för att undersöka om obesa kvinnor med PCOS kan tolerera liraglutid i kombination med metformin och om kombinationsbehandlingen kan ge samma effekt i vad det gäller viktminskning, BMI förändring, midjemått förändring under längre tid.

7. Referenser

1. 2021-03-22. Världens fetaste länder | Diabetesportalen [Internet]. [cited 2023 Nov 5]. Available from: <https://www.diabetesportalen.lu.se/artikel/varldens-fetaste-lander>
2. Övervikt och fetma [Internet]. [cited 2023 Aug 13]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/sjukdomar-allergier-och-halsa/overvikt-och-fetma>
3. Obesity and overweight [Internet]. [cited 2023 Aug 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. 1177 [Internet]. [cited 2023 Aug 13]. Övervikt och fetma hos vuxna. Available from: <https://www.1177.se/sjukdomar--besvar/mage-och-tarm/fetma/overvikt-och-fetma-hos-vuxna/>
5. 1177 [Internet]. [cited 2023 Sep 19]. Obesitas – Fetma och övervikt hos vuxna. Available from: <https://www.1177.se/sjukdomar--besvar/hormoner/obesitas--fetma-och-overvikt/obesitas--fetma-och-overvikt-hos-vuxna/>
6. Torgerson SM Torsten Olbers, Jarl. Fetma [Internet]. [cited 2023 Aug 15]. Available from: <https://lakemedelsboken.se/kapitel/nutrition/fetma.html#Fetma>
7. Olika faktorer påverkar övervikt och fetma [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 15]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/mat-fysisk-aktivitet-overvikt-och-fetma/overvikt-och-fetma/olika-faktorer-paverkar-overvikt-och-fetma/>
8. New function of obesity gene revealed | University of Oxford [Internet]. 2015 [cited 2023 Oct 9]. Available from: <https://www.ox.ac.uk/news/2015-04-17-new-function-obesity-gene-revealed>
9. Novo Nordisk [Internet]. [cited 2023 Oct 10]. Hormoner och aptit. Available from: <https://www.novonordisk.se/content/nncorp/se/sv/nyheter/hormoner-och-aptit.html>
10. Kry [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 10]. Gör dina hormoner dig hungrig? Available from: <https://www.kry.se/din-halsa/aptit-och-hormoner/>
11. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Sep;182:27–36.
12. 1177 [Internet]. [cited 2023 Sep 4]. Polycystiskt ovarialsyndrom – PCOS. Available from: <https://www.1177.se/sjukdomar--besvar/konsorgan/livmoder-och-aggstockar/polycystiskt-ovariansyndrom--pcos/>
13. PCOS - Polycystiskt ovarialsyndrom [Internet]. Internetmedicin. [cited 2023 Sep 25]. Available from: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/gynekologi-obstetrik/pcos-polycystiskt-ovariansyndrom/>
14. Polycystic ovary syndrome [Internet]. [cited 2023 Sep 25]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome>
15. Riktlinjer för utredning och behandling av hirsutism och polycystiskt ovariesyndrom, PCOS [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 25]. Available from: <https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/kvinnosjukdomarochforlossning/kvinnosjukdomarochforlossning/riktlinjerforutredningochbehandlingavhirsutismochpolycystisktovariesyndrompcos.5.6081a39c160e9b387319a3.html>
16. Blodprover vid diagnos av diabetes - Insulin.se - Sanofi [Internet]. [cited 2023 Oct 7]. Available from: <https://www.insulin.se/om-diabetes/diagnostisera-diabetes/blodprov>

17. Metformin Actavis - FASS Vårdpersonal [Internet]. [cited 2023 Sep 7]. Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&npId=20081223000026#pharmacodynamic>
18. Metformin. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Metformin&oldid=1174271900>
19. Zethelius SM Arvo Hänni, Björn. Övervikt och fetma | Läkemedelsboken [Internet]. [cited 2023 Aug 15]. Available from: https://lakemedelsboken.se/kapitel/nutrition/overvikt_och_fetma.html#c2_30
20. Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers*. 2023 Jan 12;15(2):485.
21. Diabetes.se [Internet]. [cited 2023 Sep 5]. Diabetes typ 2. Available from: <https://www.diabetes.se/diabetes/diabetes-typ-2/>
22. 1177 [Internet]. [cited 2023 Sep 5]. Diabetes typ 2. Available from: <https://www.1177.se/sjukdomar--besvar/diabetes/diabetes-typ-2/>
23. Diabetes typ 2 – orsaker, symtom och behandling | MEDS Apotek [Internet]. [cited 2023 Sep 5]. Available from: <https://www.meds.se/tipsochrad/diabetes-typ-2/>
24. Obesitas, utredning och behandling i primärvården [Internet]. Internetmedicin. [cited 2023 Aug 20]. Available from: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/obesitas/obesitas-utredning-och-behandling-i-primarvarden/>
25. Bariatrisk kirurgi : Dietisternas Riksförbund [Internet]. [cited 2023 Sep 5]. Available from: <https://drf.nu/bariatrik-kirurgi/>
26. Obesitas, kirurgi [Internet]. Internetmedicin. [cited 2023 Sep 4]. Available from: <https://admin.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/obesitas/obesitas-kirurgi/>
27. Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol Ther*. 2007 Mar;113(3):546–93.
28. Diabetes typ 2 – behandlingsprinciper. | Praktisk Medicin [Internet]. 2012 [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://www.praktiskmedicin.se/sjukdomar/diabetes-typ-2-och-sekundar-diabetesbehandli/>
29. Ahrén B. Ny strategi vid typ 2-diabetes prövas i kliniska studier [Internet]. *Läkartidningen*. 2005 [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/2005/02/ny-strategi-vid-typ-2-diabetes-provas-i-kliniska-studier/>
30. Exendin-4 - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/exendin-4>
31. Exendin-4 - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/exendin-4>
32. Glucagon-Like Peptide-1 Agonist - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/glucagon-like-peptide-1-agonist>
33. Ritter J, Flower R, Henderson G RH Dale M. Rang & Dale's Pharmacology. 6th edition.
34. Glucagon-Like Peptide-1 Agonist - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/glucagon-like-peptide-1-agonist>

35. Senn J, Fischli S. Chapter 24 - Medical therapy. In: Lamb HJ, editor. Visceral and Ectopic Fat [Internet]. Elsevier; 2023 [cited 2023 Nov 7]. p. 353–61. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128221860000146>
36. Jensterle M, Kravos NA, Goričar K, Janez A. Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial. *BMC Endocr Disord*. 2017 Jan 31;17(1):5.
37. Läkemedelsvärdering: Liraglutid (Saxenda) vid övervikt/fetma [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 4]. Available from: <https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/endokrinasyjukdomar/endokrinasyjukdomar/lakemedelsvarderingliraglutidsaxendavidoverviktfetma.5.6081a39c160e9b3873110888.html>
38. Victoza - FASS Vårdpersonal [Internet]. [cited 2023 Sep 4]. Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20080702000045>
39. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Aug 18;314(7):687–99.
40. MuseChem [Internet]. [cited 2023 Sep 26]. Buy Liraglutide- CAS 204656-20-2 Powder. Available from: <https://www.musechem.com/product/liraglutide-a000009/>
41. Victoza (liraglutide) | CenterWatch [Internet]. [cited 2023 Oct 11]. Available from: <https://www.centerwatch.com/directories/1067-fda-approved-drugs/listing/4395-victoza-liraglutide>
42. Rawshani DA. GLP-1 (GLP1) analoger för behandling av diabetes [Internet]. *Diabetes*. 2018 [cited 2023 Oct 12]. Available from: <https://diabetes.nu/behandling-diabetes-glp-1-analoger/>
43. Victoza - FASS Vårdpersonal [Internet]. [cited 2023 Oct 12]. Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20080702000045#pharmacodynamic>
44. Seo YG. Side Effects Associated with Liraglutide Treatment for Obesity as Well as Diabetes. *J Obes Metab Syndr*. 2021 Mar 30;30(1):12–9.
45. Saxenda - FASS Vårdpersonal [Internet]. [cited 2023 Sep 4]. Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20140128000026&userType=0>
46. Orlistat STADA - FASS Vårdpersonal [Internet]. [cited 2023 Aug 20]. Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20090723000047>
47. Mysimba - FASS Vårdpersonal [Internet]. [cited 2023 Aug 20]. Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20131031000012#indication>
48. Jensterle Sever M, Kocjan T, Pfeifer M, Kravos NA, Janez A. Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin. *Eur J Endocrinol*. 2014 Mar;170(3):451–9.
49. Jensterle M, Kravos NA, Pfeifer M, Kocjan T, Janez A. A 12-week treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide leads to significant weight loss in a subset of obese women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome. *Hormones*. 2015 Jan 1;14(1):81–90.
50. Jensterle M, Kravos NA, Goričar K, Janez A. Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial. *BMC Endocr Disord*. 2017 Jan 31;17:5.

51. Xing C, Zhao H, Zhang J, He B. Effect of metformin versus metformin plus liraglutide on gonadal and metabolic profiles in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol.* 2022 Aug 17;13:945609.
52. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Aug 1;105(8):e2695-2709.
53. Trolle B, Flyvbjerg A, Kesmodel U, Lauszus FF. Efficacy of metformin in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blinded, placebo-controlled cross-over trial. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2007 Nov;22(11):2967–73.
54. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. In: *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet] [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2012 [cited 2023 Oct 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84722/>*