



Linnéuniversitetet

Kalmar Växjö

C-Uppsats - Litteraturgenomgång

Semaglutid och craving

*Effekterna på upplevelsen av craving vid
behandling med semaglutid för viktminskning*



Författare: Charlotte S. Poulsen
Handledare: Marlene Norrby
Examinator: Ulyana Muñoz Acuña
Termin: VT24
Ämne: C-uppsats
Nivå: Filosofie Kandidat
Kurskod: 2BK01E

Abstrakt

Granskning av semaglutids effekter på craving vid behandling för viktminskning utan diabetes

Övervikt och fetma utgör idag betydande globala hälsoutmaningar med allvarliga följder såsom typ 2-diabetes, hjärt-kärlsjukdomar och vissa cancerformer. Denna litteraturgenomgång undersöker semaglutid, och dess påverkan på "craving" som viktig faktor vid viktminskning hos individer med fetma. Syftet är att utvärdera om semaglutid påverkar individers förmåga att hantera "craving" och om det finns ett samband mellan förmågan att hantera "craving" och viktminskning.

Genom att granska tre randomiserade, kontrollerade studier analyseras semaglutids inverkan på "craving" över perioder upp till två år. Resultaten visar att semaglutid initialt minskar "craving", men effekten på "craving" avtar över tid. Vid tolv veckor visade 64% av frågorna i kvantitativ utvärdering av upplevd "craving" signifikanta förbättringar, medan denna andel minskade till 58% vid 20 veckor och till 32% vid 104 veckor. Vidare indikerar resultaten från de analyserade studier att semaglutids effekt på craving efter sött och positiv effekt på humör inte uppvisade statistisk signifikans under den uppmätta tidsperioden om två år, medan craving efter välsmakande mat och kontroll över ätande uppvisade stabil statistisk signifikans för positiv effekt av behandling med semaglutid under hela den uppmätta tidsperioden. Därmed visade studierna att semaglutid kan vara ett effektivt verktyg för att minska suget efter välsmakande mat och förbättra kontrollen över ätande hos personer med fetma eller övervikt. Det finns dock ingen tydlig evidens för att semaglutid minskar suget efter söta saker eller påverkar humöret positivt.

Studien belyser behovet av en holistisk behandlingsstrategi som kombinerar farmakologisk intervention med psykologiskt stöd för att hantera emotionellt ätande och beroendebeteenden. Sammanfattningsvis krävs ytterligare forskning för att förstå de komplexa mekanismerna bakom semaglutids effekter på aptitreglering och för att utveckla hållbara lösningar för farmakologisk behandling av fetma.

Abstract in English

Review of semaglutide's effects on craving in weight loss treatment without diabetes

Overweight and obesity present significant global health challenges today, with serious consequences such as type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and certain cancers. This literature review examines semaglutide and its impact on craving as a crucial factor in weight loss among individuals with obesity. The aim is to evaluate whether semaglutide affects individuals' ability to manage craving and if there is a correlation between the ability to manage craving and weight loss.

By reviewing three randomized, controlled trials, the effects of semaglutide on craving over periods of up to two years are analyzed. The results show that semaglutide initially reduces craving, but its effect on craving diminishes over time. At twelve weeks, 64% of the questions in the quantitative evaluation of perceived craving showed significant improvements, while this proportion decreased to 58% at 20 weeks and to 32% at 104 weeks. The results from the analyzed studies further indicate that the effects of semaglutide on sweet cravings and positive mood did not exhibit statistical significance over the measured two-year period. In contrast, cravings for savoury foods and control over eating demonstrated consistent statistical significance, showing a positive effect from semaglutide treatment throughout the entire study duration. Consequently, the studies suggested that semaglutide may be an effective tool for reducing cravings for palatable foods and improving control over eating in individuals with obesity or overweight. However, there is no clear evidence that semaglutide reduces sweet cravings or positively affects mood.

The study highlights the need for a holistic treatment strategy that combines pharmacological intervention with psychological support to address emotional eating and addictive behaviors. In summary, further research is required to understand the complex mechanisms behind semaglutide's effects on appetite regulation and to develop sustainable solutions for the pharmacological treatment of obesity.

Nyckelord

Semaglutid, Fetma, Craving, Vikthantering, GLP-1-analoger.

Ordlista

BDNF	Brain Derived Neurothrophic Factor
BOLD-signal	Blood Oxygen Level Dependent signal
CoEQ	Control of Eating Questionnaire
Craving	Intensivt specifikt begär efter något, här specifikt matrelaterat
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
fMRI	funktionell MagnetResonanstomografi
GLP-1	Glukagon Like Peptid 1
MRI	Magnet Resonastomografi
RCT	Randomized Controlled Trial
YFAS2.0	Yale Food Addiction Scale version 2.0

Tack

Ett varmt tack till mina medstudenter Per Almqvist, Susanne Persson och Anna Hallén för den ovärderliga hjälpen ni givit under dessa tre åren. Utan er hade detta inte varit möjligt. Jag riktar också ett stort tack till min kollega Frida Sandin som under alla tre åren visat stor uthållighet med att jag inte alltid haft full fokus på arbetet. Det samma gäller min familj, som gett stor uppmuntran och acceptans för att de inte alltid har stått i centrum. Sist men inte minst – Tack till min handledare som har bidragit till att det blev så bra som det blev.

Innehållsförteckning

1 Inledning	1
2 Bakgrund	2
2.1 Aptitreglering, hunger och mättnad	2
2.2 Vad är semaglutid?	5
2.3 Varför används semaglutid för viktminskning?	6
2.4 Aktuella hypoteser om verksamma mekanismer för viktminskning	6
2.5 Matens effekt på reglering av aptit, hunger och mättnad	7
2.5.1 Homeostatisk effekt av matintag	7
2.5.2 Matens hedoniska effekt	7
2.5.3 Craving och den kombinerade hedoniska/homeostatiska effekten av maten som substans	8
2.6 Kvalitativa mätinstrument för bedömning av upplevd craving	8
2.6.1 CoEQ	8
2.7 fMRI (funktionell MagnetResonanstomografi)	9
2.8 Craving mätt som neural aktivitet i hjärnan med fMRI	10
2.8.1 Senaste rönen kring craving som respons på visuell matrelaterad stimuli	10
3 Syfte och hypotes	12
4 Metod	12
4.1 Sökord	12
5 Resultat	13
5.1 Demografi	13
5.2 Säkerhetsprofil på RCT studierna	14
5.3 Semaglutid och craving	15
5.3.1 Sammanställning av cravingresultat efter 12, 20 och 104 veckors användning av semaglutid	17
5.3.2 Wanting särskild registrerat i 12 veckors studien	18
5.3.3 Förändring mellan 20, 52 och 104 veckor i 104 veckors studien	19
6 Diskussion	20
6.1 Svagheter med arbetet	23
6.2 Styrkor med arbetet	24
6.3 Slutsats	25
Referenser	26
Bilagor	I
Bilaga A översikt över hormoner, peptider och neurotransmittorer för aptitreglering via hunger, mättnad och craving	I

1 Inledning

Övervikt och fetma är bland de mest framträdande globala hälsoutmaningarna idag. Världshälsoorganisationen (WHO) rapporterar att en av åtta idag lever med fetma och att siffran har nästan fördubblats sedan 1990. Detta har medfört ökade hälsorisker, däribland för att drabbas av typ 2-diabetes, hjärt-kärlsjukdomar, vissa former av cancer samt muskuloskeletala åkommor som artros. Denna epidemiologiska trend understryker det akuta behovet av effektiva interventionsstrategier (1).

Ett centralt men ofta förbisett element i behandlingen och förståelsen av fetma är fenomenet "craving", som när den handlar om matcraving/matbegär innefattar ett intensivt, specifikt begär efter mat, ofta av högkalorisk och palatable natur (2). Denna definition av begreppet är särskilt relevant i kontexten av fetma och behandling av övervikt då det direkt påverkar individens förmåga att följa dietrestriktioner och kan leda till återfall i ohälsosamma ätbeteenden efter perioder av bantning (3,4). Upplevelsen av "craving" är individuell och kan uttryckas med varierande styrka hos den enskilda som intensivt emotionellt begär som svar på exempelvis stress, känslor, miljömässiga triggers, sociala triggers, hunger, trötthet eller tankar. Med användning av ordet craving i detta arbete avses definition som beskrivits ovan.

Vid aptitreglering samverkar både homeostatiska och hedoniska system (5), vilket gör det till en komplex måltavla för behandlingar. Craving är kopplat till hjärnans belöningscentra, som reagerar på signalsubstanser såsom dopamin och endogena opioider, som kroppen skapar vid intag av till exempel socker och fett (6). Psykologiska aspekter inkluderar emotionellt ätande, som ofta utlöses av stress och negativa känslor (4,7). Craving som begrepp kopplas även som tydlig faktor till beroende (8). Det är därmed tydligt att en holistisk förståelse av både de biologiska och beteendemässiga drivkrafterna bakom craving är avgörande för att utforma effektiva fetmabehandlingar.

Semaglutid, är en substans som hämmar mättnadshormonet GLP-1 (*Glucagon Like Peptide 1*). Den påverkar inte bara blodsockerkontroll och viktminskning, utan också craving (9) genom receptorer i hjärnan som minskar det som med andra ord än craving beskrivs som "food noise" (10) beskrivet som en tankebesatthet kring mat som påverkar ätbeteende och tar mental energi och fokus. Semaglutidbehandlingar uppvisar dock ett varierande resultat på lång sikt där vissa individer kan uppnå en substantiell viktminskning på 20% under en period på två år medan andra ser liten effekt och några även visar sig gå upp i vikt (11).

Med tanke på den växande prevalensen av fetma, som enligt en rapport från Lancet den 29 februari 2024 (12) fortsätter att öka globalt är behovet av effektiva behandlingar mer akut än någonsin. Förekomsten av fetma i världen bidrar inte bara till individuellt lidande utan också till stora samhällsekonomiska kostnader, vilket gör det angeläget att utforska och förstå de mekanismer genom vilka behandlingar som semaglutid kan modulera, inte bara fysiologiska aspekter kring homeostatisk aptitreglering men även hedoniska/beteendemässiga aspekter som uttrycks genom craving.

2 Bakgrund

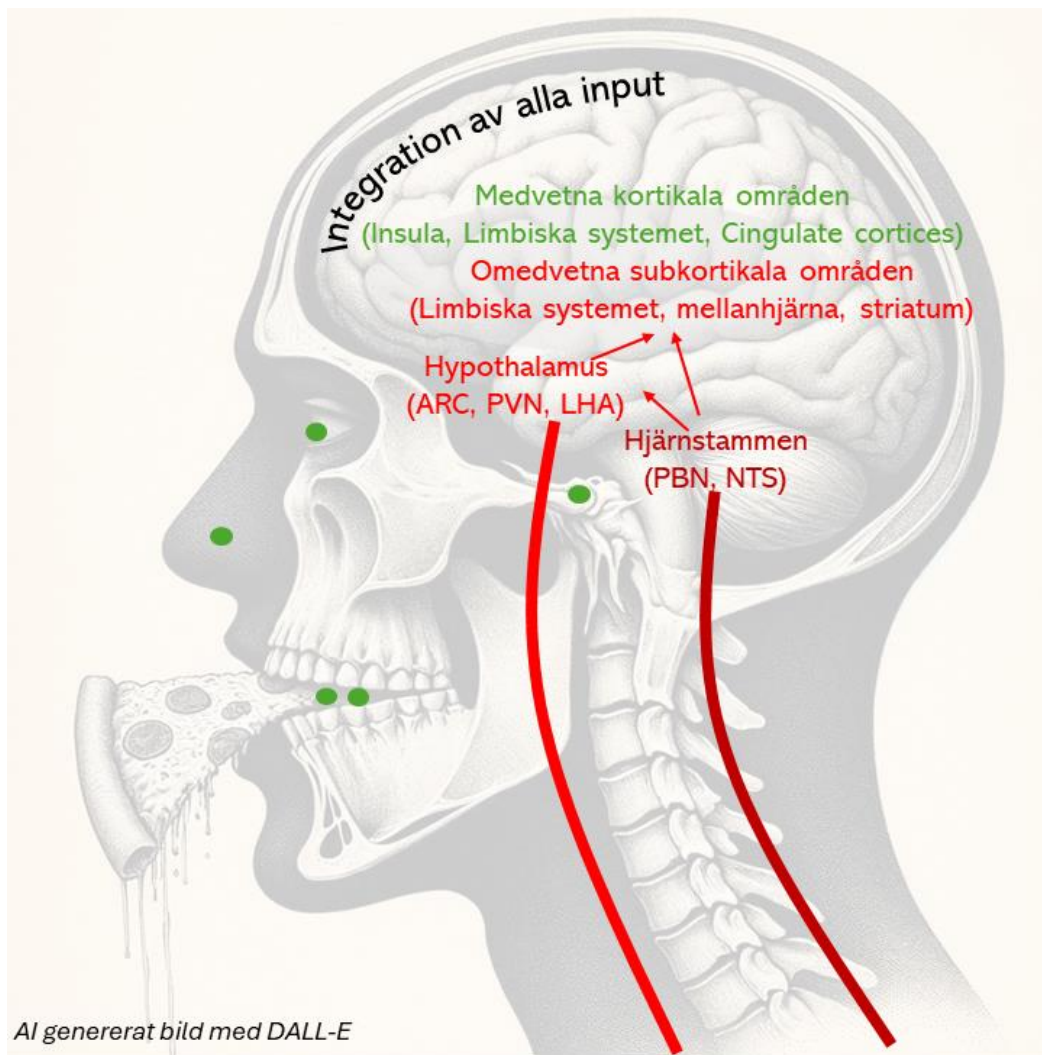
2.1 Aptitreglering, hunger och mättnad

Människan, liksom alla levande organismer, intar föda för att få näring till att säkerställa organismens överlevnad. Grundläggande sker detta näringsintag för att bevara homeostas på cellnivå – en jämvikt mellan molekyler som oxideras och bryts ner genom katabola processer och det som på cellnivå säkerställer funktion, reparation och celledelning genom anabola processer (13,14).

För att säkerställa homeostas regleras födointag genom en komplex interaktion mellan olika fysiologiska regleringsystem. Matsmältning, gastrisk motorfunktion och hormonella signaler från energilager och matsmältningssystemet samverkar alla för att reglera intaget, genom att öka eller sänka aptit genom hunger och mättnadskänslor (15,16).

Utöver denna homeostatiska aptitreglering finns ytterligare en reglering som drivs av önskan om njutning och belöning. Människan äter för att få i sig näring, men drivs genom förväntan om positiva gensvar som känslor som njutning och belöning (hedoniskt) (5) för att säkerställa upprepane av gynnsamma beteenden. Homeostatisk/Hedonisk aptit är traditionellt två regleringsystem som har undersökts separat, fast en reviewartikel av Campos et al från 2022 (17) pekar på att dessa två hänger tydligt ihop och att båda är involverade i reglering av aptit, hunger och mättnad.

Figur 1 visar hur hedoniska och homeostatiska signaler integreras för att reglera matintag (17). Matstimuli skapar en belöningsfeedback via sinnen som bearbetas av både medvetna kortikala områden (som insula, kortikala limbiska systemet, och cingulära cortex) och omedvetna subkortikala områden (som striatum, mitthjärnan, och subkortikala limbiska systemet). Dessa bearbetar information och kommunicerar med hypothalamus i hjärnans djupare delar, ansvarig för bl.a. hunger och mättnad och hjärnstammen som kontrollerar grundläggande kroppsfunktioner. Hypothalamus och hjärnstammen mottar även metabola feedbacksignaler från kroppens hormoner samt visceral feedbacksignaler (som t.ex. mättnadskänsla, illamående) via vagusnerven. Dessa olika signalvägar (förstådda som pre-ingestiva/cefaliska (18) och post-ingestiva stimuli) samverkar för att reglera hunger, motivation att äta såväl som mättnad. Denna komplexa integration av signaler hjälper till att styra matintag både för att upprätthålla energibalans och för nöjes skull (17).



- Belöning, njutning
Sensorisk återkoppling genom
Syn, hörsel, lukt, smak, textur
- Metabolisk återkoppling via blod
genom BBB
Hunger- & mättnadshormoner
- Visceral återkoppling via Vagusnerven
Hunger, mättnad, illamående, smärta

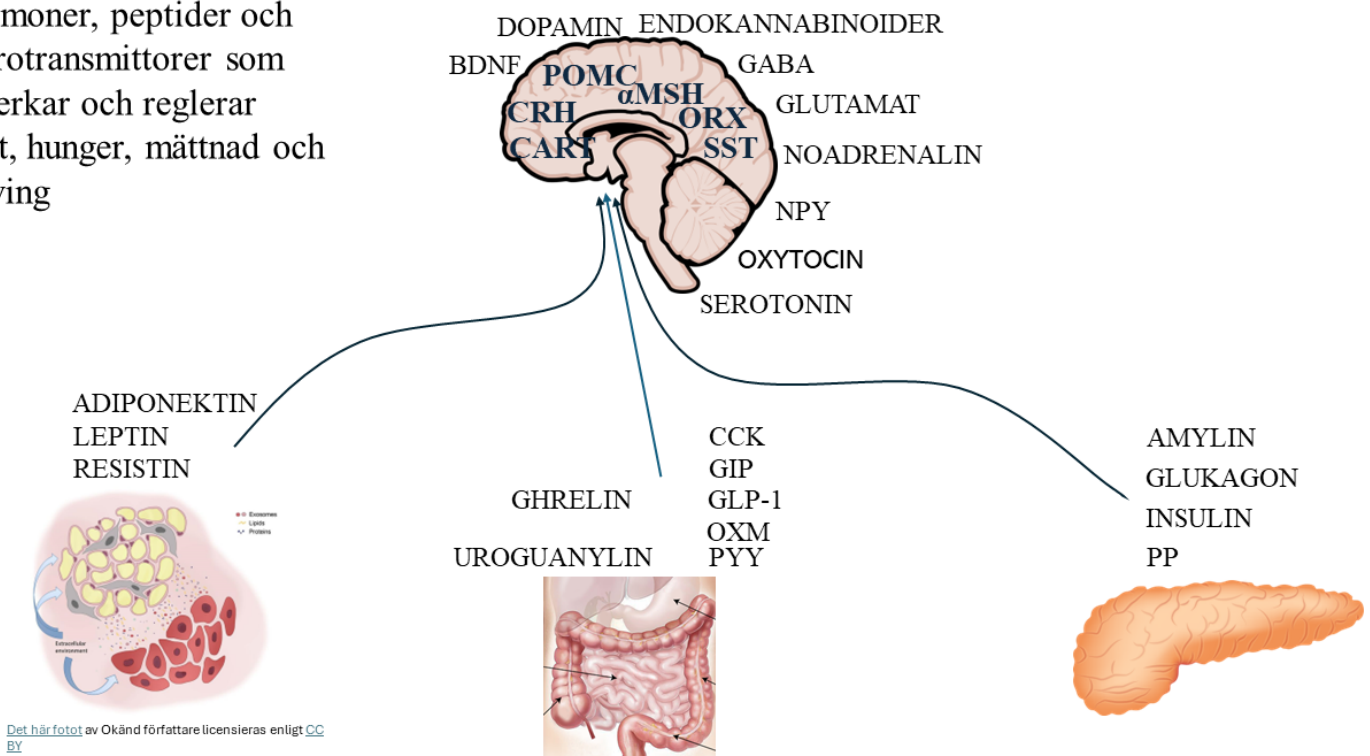
Figur 1 Hedoniska och homeostatiska signalvägar för reglering av aptit skapat utifrån information från Campos et al (17) ARC=Arcuate nucleus, PVN=Paraventricular nucleus, LHA=Lateral hypothalamic area, PBN=Parabrachial nucleus, NTS=Nucleus tractus solitarius, BBB=Blood brain barrier

Reglering av ätande :

Fram till nu har 29 olika hormoner, neurotransmittorer och peptider identifierats som centrala för reglering av människans ätbeteende (18–24), Dessa är beskrivna i bilaga A.

Nedan summeras schematiskt utifrån dessa källor vilka substanser som utsöndras från fettvävnad, matsmältningssystem och bukspottkörtel och som transporteras till hypothalamus och hjärnstammen för reglering av aptit, hunger och mättnad. Vidare illustrerar bilden hur POMC (*ProOpiMelanoCortin*), CART (*Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript*), Alfa MSH (*alpha-melanocyte-stimulating hormon*), CRH (*Corticotropin-Releasing Hormone*), SST (Somatostatin) och ORX (Orexin) i hypothalamus modulerar detta i med flera andra peptider och neurotransmittorer i hjärnan. Se figur 2.

Hormoner, peptider och neurotransmittorer som påverkar och reglerar aptit, hunger, mättnad och craving



Figur 2: Illustration av perifera hormoner, peptider och neurotransmittorer som påverkar och reglerar homeostatisk och hedonisk hunger och mättnad. Varje perifer substans presenteras i alfabetisk ordning grafiskt kopplat till sitt ursprungsorgan (fettvävnad, matsmältningssystem och bukspottkörtel). POMC, CART, CRH, MSH, somatostatin och orexin modulerar inkommande signaler i hypothalamus och peptider och hormoner listat i alfabetisk ordning runt hjärnan modulerar hunger och mättnad neuroadaptivt. Figuren är summerat utifrån källorna (18–24). Alla substanser finns kort beskrivna i bilaga A

Viscerala återkopplingen via vagusnerven:

Figur 1 illustrerar hur viscerala signaler når hjärnan via hjärnstammen. Loewensteins teori (25) belyser hur signaler från mag-tarmkanalen via vagusnerven (vagalt) kan påverka våra kognitiva funktioner och beteende, med fokus på hedoniskt driv och beslutsfattande. Teorin identifierar två huvudsakliga influenser: glukosreglering och signalering från matsmältningssystemet om hunger, mättnad, illamående och smärta. Blodsockernivåer (plasma-glukos) påverkar kognition och beteende, där låga nivåer leder till försämrade beslutsfattande, impulsivitet och ökat sug efter söt mat för snabb

återgång till homeostas i blodsockernivåerna i blodet. Signaler om hunger, mättnad, illamående och smärta kan också påverka kognition och beteende. Loewenstein kopplar på detta vis visceral influens till hedoniskt ätbeteende. Hedoniskt ätande kan, enligt Loewenstein, drivas av en kombination av fysiologiska behov och förväntad njutning. Han teoretiserar vidare att lågt blodsocker kan orsaka sug efter söt mat, vilket delvis beror på kroppens energibehov men också på att sötma associeras med njutning och belöning. Denna teori belyser hur visceral signaler kan påverka vår förmåga att fatta rationella beslut och motstå frestelser. Loewenstein drar slutsatsen att när blodsockret är lågt, eller när vi känner stark hunger, kan vi vara mer benägna att ge efter för våra begär, trots att vi kognitivt förstår att det kanske inte är det bästa valet för vår hälsa på lång sikt.

Weygandt et al bekräftar i studien *“Interactions between neural decision-making circuits predict long-term dietary treatment success in obesity”* (26) hur förmågan att följa viktminskningsschema kan kopplas till hur väl beslutsfattande fungerar kognitivt, och att sug/craving/matbegär har en betydande negativ effekt på detta.

Sammanfattningsvis är människans aptitreglering ett intrikat samspel mellan ett stort antal kroppsliga och neurologiska signaler som påverkar vår förmåga att upprätthålla näringsbalans och hantera vårt beteende kring matintag och val av föda. Ett samspel som påverkas av tanken på mat, den sensoriska upplevelsen av maten samt hormonell såväl som neurologisk respons på intaget av mat.

2.2 Vad är semaglutid?

Semaglutid hämmar GLP-1, ett av de många hormoner som utsöndras i matsmältningssystemet. GLP-1 är ett naturligt hormon som utsöndras i stora mängder från L-celler i epitellaget i tunntarmen (27) och genom aktivering av GLP-1 receptorer, både perifert och i hjärnan, medieras en rad effekter inklusive stimulering av insulinsekretion på ett glukosberoende sätt, sänkning av glukagonnivåer, försening av magtömning, samt stimulans av insulinbiosyntes och minskning av födointaget. Se figur 2.

Det finns betydande utmaningar kopplade till GLP-1's naturliga biologiska form som påverkar dess tillgänglighet i kroppen. GLP-1 bryts snabbt ner till en inaktiv eller till och med antagonistisk form (GLP-1 [9–36 amide]), vilket gör dess naturliga peptidform ineffektiv för terapeutisk användning. På grund av dess korta halveringstid efter utsöndring är det svårt att upprätthålla terapeutiska plasmanivåer av GLP-1 med subkutana injektioner av det naturliga peptidhormonet.

För att hantera dess korta halveringstid i plasma har forskning de senaste åren fokuserat på att utveckla GLP-1-analoger som har bättre farmakokinetiska egenskaper än det ursprungliga peptidet. Semaglutid är en representant för dessa analoger och är designad för att vara mer stabil i kroppen och kräva mindre frekventa doseringar (27).

Semaglutid beskrivs som en polypeptid bestående av en linjär sekvens av 31 aminosyror sammankopplade genom peptidbindningar (28). Det är en agonist för receptorer av glukagonliknande peptid-1 (GLP-1 RA) och skrivs i Sverige ut för behandling av typ 2-diabetes.

De senaste fem åren har ett antal GLP-1 RA substanser tagits fram och Handelsmans review (29) listar semaglutid som en aktuell GLP1-RA i samma grupp som exenatid,

liraglutid, lixisenatid och dulaglutid. Semaglutid är framtagen av Novo Nordisk och är sedan 2017 godkänt av FDA som läkemedel för subkutan injektion (handelsnamn Wegovy® och Ozempic®). September 2019 (FDA) och mars 2021 (Sverige, Läkemedelsverket (30)) godkändes semaglutid för oral administration i tablettform (Rybelsus®) (29). Subkutan injektion administreras en gång i veckan och peroral behandling en gång om dagen. Semaglutid erbjuder genom detta fördelar jämfört med andra diabetesmediciner som kan kräva flera dagliga doser (29). EMA anger säkerhetsprofilen för semaglutid (Wegovy®) när det administreras som viktminskningsläkemedel (31), och beskriver flera mycket vanliga biverkningar. Dessa inkluderar illamående, kräkningar, buksmärta, diarré och förstoppning, vilka förekommer hos minst en av tio användare ($\geq 1/10$).

2.3 Varför används semaglutid för viktminskning?

Flera kliniska studier har spelat en viktig roll i att etablera semaglutids effekt på viktminskning, och här är några av de mest betydande:

En av de första studier som kopplade semaglutid till viktminskning publicerades redan i 2013, då kopplat till behandling med typ 2-diabetes (32). De senare SUSTAIN- och STEP- studierna visade sambandet mellan behandling med semaglutid och viktminskning i patienter utan diabetes.

SUSTAIN-studierna (33):

- **SUSTAIN 1 och 2:** Dessa studier visade att semaglutid var effektivt för att ge viktminskning hos personer med typ 2-diabetes.
- **SUSTAIN 3 och 4:** Dessa studier visade att semaglutid var effektivt för att ge viktminskning hos personer med övervikt eller fetma utan diabetes.

STEP-studierna (34):

- **STEP 1, 2:** Dessa studier visade att semaglutid var effektivt för att ge viktminskning hos personer med typ 2-diabetes, och att effekten var jämförbar med liraglutid (Victoza®).
- **STEP 5** visade att semaglutid var effektivt för att ge viktminskning hos personer med övervikt och fetma utan diabetes.

Dessa studier är finansierade av Novo Nordisk. Forskare har med hjälp av dessa studier dragit slutsatsen att semaglutid är ett effektivt och säkert läkemedel för viktminskning hos personer med typ 2-diabetes och personer med övervikt eller fetma utan diabetes.

Semaglutid, (Wegovy®), är idag godkänd av FDA(35,36) och EMA(31) för viktminskning hos barn från tolv år med obesitas och vuxna med BMI ≥ 30 kg/m² eller ≥ 27 kg/m² med viktrelaterade komplikationer.

2.4 Aktuella hypoteser om verksamma mekanismer för viktminskning

Att semaglutid i ett tidsperspektiv på upp till två år fungerar för viktminskning för många individer är väl dokumenterat (33,34).

Idag finns också en del hypoteser som förklarar de verksamma mekanismerna för denna effekt på viktminskning, där långsam magtömning, dämpning av aptitsignalering och bättre homeostatisk mättnadssignalering är bland de effekter som beskrivs i de publicerade studierna. I en artikel i Svenska Farmaci beskrivs effekten, ”Så fungerar

semaglutid som viktminskare” (37), såväl som i Medscapes infografik från 12 mars 2024, ”where GLP-1s work now and what’s coming” (38).

Enligt Hayashi et al (10) påverkar GLP-1 receptor agonister som semaglutid även craving och begär efter mat. Det minskar tankebesatthet kring mat sk ”food noise, och det tyder på att det är en verksam mekanism för viktminskning. Det finns GLP-1 receptorer i hjärnans parietalcortex som ingår som del av sensorisk återkoppling. Det finns receptorer i hypothalamus för metabolisk återkoppling och i medulla för visceral återkoppling (17,39). Summerat pekar aktuella hypoteser på att semaglutid kan påverka både homeostatisk- såväl som hedonisk aptitreglering och är gynnsamt som verksam mekanism för viktminskning.

2.5 Matens effekt på reglering av aptit, hunger och mättnad

Både homeostatisk och hedonisk reglering av födointag säkerställer homeostas och organismens överlevnad. Maten som intas har en egen direkt effekt på denna signalering, där insulin t.ex utsöndras som svar på ökad glukos i blodet och CCK (cholecystokinin) och PYY (Peptide YY) t.ex utsöndras vid intag av fett (19)

2.5.1 Homeostatisk effekt av matintag

Matintaget mätas traditionellt i kalorier (Kcal) och beskrivs ofta som energiintag. När mat spjälkas i matsmältningssystemet separeras den inte ut i energi men i nutrienter som t.ex. aminosyror, peptider, fettsyror samt enkla och komplexa kolhydrater (40). Inte bara specifika näringsämnen men också mängden påverkar homeostatiskt och exempelvis signaleras mättnad via mekanoreceptorer i tarmväggen, genom vagusnerven till hjärnstammen, som reaktion på volym (41). Illamående signaleras via vagusnerven vid överätning (25) .

2.5.2 Matens hedoniska effekt

Smak, doft, utseeende och textur har stor betydelse för hedonisk njutning av mat (6). Intensiv förväntan om just ett hedoniskt gensvar från intag av mat kan vara en stor drivkraft att äta som definierat i ”*Hedonic eating and the delicious circle of craving*” (42).

Den ultraprocessade maten är designad för att maximera njutning och belöning, vilket uppnås genom en väl avvägd kombination av sötma, fett, salt, färg, form, doft och textur (43). Denna typ av mat kan framkalla kraftig craving, vilket Teicholz diskuterar i sin granskande artikel ”*Are ultra-processed foods uniquely addictive?*” (6). Craving efter mat jämförs här med craving efter andra beroendeframkallande substanser som kärnan till beroendebeteenden.

Den ultraprocessade maten kan användas till att förstärka positiva känslor och trycka undan negativa känslor (7,43) och volym av mat kan också användas för känsloreglering som t.ex. vid ätstörningen ”*binge eating disorder*” (44).

Craving utlöses inte bara av sensoriska input från mat eller tanken på mat. För vissa uppstår craving efter matens hedoniska effekt även som respons på behov av reglering av känslor (7).

På individnivå orsakas och upplevs craving olika. I en tidigare studie om craving, jämfördes hjärnans aktivitet mellan olika grupper med och utan beroendebeteenden kring maten. Den visade att craving uttrycks olika i hjärnan mellan dessa grupper (45).

Deltagarna var antingen överviktiga eller feta och hjärnans aktivitet mättes med hjälp av fMRI. Inför studien hade deltagare separerats i olika grupper genom screening med YFAS2.0 (Yale Food Addiction Scale version 2.0)(46) .

2.5.3 Craving och den kombinerade hedoniska/homeostatiska effekten av maten som substans

Sammanfattningsvis utifrån detta avsnitt och dess källor kan den kombinerade hedoniska och homeostatiska effekten av mat uttryckas på följande vis:

- Matens direkta inverkan på kroppens aptit, hunger- och mättnadsreglering innefattar ett komplext samspel mellan homeostatiska och hedoniska mekanismer, vilket är avgörande för vår överlevnad.
- Både matens näringsvärde och mängd påverkar mättnad och hunger genom hormonella och neurala signaler från matsmältningskanalen.
- Hedoniska aspekter såsom smak, doft, och textur spelar en stor roll för matnjutning, och förväntan om den kan leda till cravings.
- Cravings kan utlösas relaterat till förväntan om matens direkt belönande karaktär, men också som förväntan om emotionell dämpning eller förstärkning (sk känslöätande).
- Ultraprocessad mat (47) är ofta designad för att maximera palatibilitet och njutning och blir därigenom en effektiv komponent som förstärker beroendebeteenden och känslöätande.
- Den hedoniska faktorn uttryckas olika hos olika individer, t.ex ses tydliga olika uttryck av craving i hjärnan genom användning av fMRI hos personer med och utan matberoende. Det bidrar till förståelsen att apettitreglering är ett ytterst komplext beteende.

Summerat är känslöätande, ätstörningar och beroende synliga uttryck för en förändrad balans i den komplexa signaleringen som reglerar homeostatisk och hedonisk aptit genom mättnad, hunger och cravings (3,7,26,43–45).

2.6 Kvalitativa mätinstrument för bedömning av upplevd craving

Som sammanfattat tidigare är craving en ytterst komplex känsla som kan utlösas av den sensoriska uppfattningen av mat, tanken på mat eller tanken på den effekt som maten kan ge. Då denna respons är emotionell mäts det oftast subjektivt genom kvantitativa enkäter. Det finns en lång rad sådana utformade, och nedan är en av dessa närmare beskrivet som använts i studierna i föreliggande litteraturgenomgång.

2.6.1 CoEQ

Control of Eating Questionnaire (CoEQ) är utformat för att bedöma olika dimensioner av ätbeteende, särskilt de som är relaterade till kontrollen över matintaget och upplevelser av cravings (2,48). Enkäten innehåller 21 frågor eller påståenden som respondenterna bedömer utifrån VAS skalan från 1-100, vanligtvis baserat på deras erfarenheter under en specifik tidsperiod. Frågorna täcker fyra olika domäner för att täcka olika grader av upplevelse av craving så som;

Craving efter sött:

Denna domän relaterar till intensitet och frekvens av begär specifikt efter söta livsmedel, såsom godis, choklad, och andra sockerhaltiga produkter.

Craving efter välsmakande:

Denna domän relaterar till intensitet och frekvens av begär specifikt efter smakrik mat tex med hög fetthalt, salta eller umamismak. Detta inkluderar även chips, ost och andra icke-söta produkter.

Humör:

Denna domän undersöker hur ätande påverkar en individs humör och almäna känsla av välbefinnande såsom glädje, ångest, alert/pigg och nöjd.

Kontroll över ätande:

Denna domän relaterar till individens förmåga att kontrollera sitt ätbeteende, såsom att motstå impulser/craving, hur ofta samt styrkan av cravings och hur svårt det har varit att kontrollera sitt ätande

Vidare inkluderas även frågor direkt relaterade till känslor av hunger och mättnad (2).

Utvärdering av validitet och reliabilitet för detta mätverktyg konkluderar baserat på genomgång av 4 studier och 225 studiedeltagare att

” CoEQ subscales were associated with eating behaviour traits that predict overeating, measures of adiposity, and selection and intake of snack foods. This preliminary examination suggests that the CoEQ is a reliable and valid measure of the experience of food cravings.” (48)

2.7 fMRI (funktionell MagnetResonanstomografi)

Funktionell magnetresonanstomografi (fMRI) beskrivs i en artikel i tidskriften Nature av Finn, Poldrack och Shine (49) som icke-invasiv mätning av aktivitet i den vakna, beteendemässigt aktiva mänskliga hjärnan. Genom att spåra hjärnsignaler över ett brett spektrum av kognitiva och beteendemässiga tillstånd eller kartlägga skillnader kopplade till specifika egenskaper eller kliniska tillstånd, har fMRI enligt Finn förbättrat vår förståelse för hjärnfunktion och dess kopplingar till både normalt och atypiskt beteende.

fMRI använder BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) till att detektera hjärnaktivitet, som ett indirekt mått på neural aktivitet baserat på förändringar i blodflöde och syrenivåer (50). Hög syresättning av blodflöde ger låg magnetism i hemoglobinet och detta översätts till en hög BOLD signal på platser i hjärnan med hög neural aktivitet. BOLD-signalen har dock en viss tröghet, vilket innebär att den är långsammare än den faktiska neurala aktiviteten. Detta begränsar fMRI:s förmåga att fånga snabba förändringar i hjärnaktiviteten.

Finn beskriver i Nature (49) att funktionell magnetresonanstomografi (fMRI) har flera styrkor som gör den till ett värdefullt verktyg inom neurovetenskaplig forskning och klinisk diagnostik, såsom:

Icke-invasiv:

fMRI kräver inte kirurgiska ingrepp, vilket gör det möjligt att utforska hjärnans funktioner hos friska individer samt patienter utan risk för fysiska skador.

Hög spatial upplösning:

fMRI erbjuder detaljerad bildgivning av blodflödet och nivåer på syre i hjärnan, vilket möjliggör identifiering av aktivitet ner till millimeternivå i olika hjärnregioner.

Hela hjärnans täckning:

Tekniken tillåter forskare att samtidigt studera aktivitet över hela hjärnan, vilket ger en omfattande bild av hjärnans funktioner under olika uppgifter eller tillstånd.

Mätning av hjärnaktivitet under aktivitet:

fMRI möjliggör undersökning av hjärnan medan individer utför specifika kognitiva eller motoriska uppgifter, vilket bidrar till förståelsen av hjärnans dynamiska funktioner vad gäller syresättning och blodflöde.

Temporala och spatiala mönster av hjärnaktivitet:

fMRI kan trots tröghet i BOLD-signalen visa både var och när aktivitet sker i hjärnan, vilket kan vara avgörande för att förstå komplexa neurala nätverk och deras funktion.

Enligt Finn är detta egenskaper som gör fMRI och kartläggning av blodflöde och syresättning till ett kraftfullt verktyg för att studera hjärnans struktur och funktion, i grundforskning såväl som i kliniska sammanhang.

2.8 Craving mätt som neural aktivitet i hjärnan med fMRI

En reviewartikel publicerad 2022 (51) sammanfattar hur forskning med den äldre tekniken Magnetisk Resonanstomografi (MRI) främst fokuserat på effekter i cortex och basala ganglier på grund av tekniska begränsningar i standard MRI-skannrar och föreslår att forskning med nyare tekniker bör överväga subkortikala nätverk, såsom de som involverar hypotalamus, hjärnstammen och talamus och på det viset få en bättre förståelse kring fler samverkande delar av hjärnan. Genomgången betonar rollen för subkortikala hjärnregioner i belöningsbearbetning, vanebildning, kognitiv kontroll och emotionell reglering, vilka alla är relevanta för att förstå hunger, mättnad och ätbeteende och betonar vikten av att förstå hur neurala signaler i dessa områden kan konvergera för att driva ätbeteenden.

fMRI är därmed ett bra sätt att försöka bilda en objektiv uppfattning av craving och dess neurala uttryck i den mänskliga hjärnan.

2.8.1 Senaste rönen kring craving som respons på visuell matrelaterad stimuli

För att förstå de senaste forskningsresultaten kring mekanismer relaterat till craving riktades en sökning på PUBMED med fokus på de senaste aktuella studier utförda med fMRI teknik och relaterade till utläsning av områden som aktiveras i hjärnan vid craving baserat på visuell matrelaterad stimuli.

fMRI studierna presenterade i detta avsnitt är experimentella originalartiklar utförda på små populationer om totalt 89 individer.

Majoriteten av populationen har BMI som indikerar övervikt och fetma. En av studierna inkluderar kontrollgrupp av normalviktiga med BMI mellan 18 och 25. Alla deltagare är utvalda baserade på avsaknad av endokrina sjukdomar, vilket även inkluderar typ 2-diabetes.

Alla tre studier utför ett *food cue reactivity protokoll* (respons på matrelaterad stimuli) på individerna samtidigt med att fMRI av hjärnan utförs. Det undersöks hur individerna reagerade på visuella stimuli av matbilder i jämförelse med neutrala bilder och hur de olika typer av bilder rapporteras att påverka sug eller önskan att äta från deltagarna.

BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) studien undersöker om BDNF-nivåer kan vara associerade med neural reaktivitet vid visuella matstimuli och kopplat till craving (52). BDNF studien jämför data mellan populationer av överviktiga/obesa och normalviktiga personer.

Två av studierna (*task dependent* studien och *habituation* studien) utgår från samma population och intervention, men med olika fokus i sina analyser av data (53) (54).

Hjärnans neurala aktiveringsområden identifierades genom ökning i fMRI's genererade BOLD-signal och skiljer sig i de tre olika studier, men alla drar liknande slutsatser där visuella matbilder i interventionerna leder till slutsats om ökat neural aktivitet genom ökat syresättning och blodflöde i särskilda regioner av hjärnan. Denna uppmätta neurala aktivitet kopplas genom subjektiva svar om craving till deltagarens upplevda craving.

Alla tre studier söker svar på vilka regioner och områden av hjärnan som aktiveras neuralt vid upplevd craving, där *habituation* studien även relaterar till förändring över tid.

Inga entydiga resultat visas gällande specifika aktiveringsområden vid craving. I BDNF studien länkas craving till hög neural aktivitet i insula (55), *Task dependent* studien visar på hög neural aktivering i amygdala (56), VTA (57) och orbito-frontala cortex (58) och *habituation* studiens neurala aktiveringsområden relaterade till craving var amygdala (56), striatum (59) och frontala gyros (60). Detta ger bekräftelse på komplexiteten i upplevd craving genom att många delar av hjärnan är implicerade. GLP-1 receptorer finns representerat i hjärnan i många områden som exempelvis amygdala, hypothalamus, insula, medulla, orbitofrontala cortex och nucleus accumbens (10,17,19,39) vilket även ger stöd för att semaglutid administrerat för viktminskning kan påverka craving.

BDNF studien drar slutsatsen att ökade BDNF nivåer i hjärnan leder till minskad craving, dvs att mängd av BDNF som neurotransmittor påverkar upplevelsen av craving. *Task dependent* studien konkluderar att neural aktivitet vid visuell stimulering med matbilder kan kopplas till rapporterat craving. *Habituation* studien drar slutsatsen att deltagare vid upprepad visuell stimulans med matbilder rapporterar habituering till bilderna, dvs minskad känsla av craving vid upprepad stimulans.

Huang et al bekräftar komplexiteten i cravings neurala uttryck med sin reviewartikel från 2023 "*Neuroimaging and neuroendocrine insights into food cravings and appetite interventions in obesity*" (61) genom att sammanfatta att matcravings är komplexa och mångfacetterade fenomen som kräver en holistisk och multidisciplinär ansats för

effektiv hantering. Att särskilja cravings från aptit och förstå deras neuroendokrina grunder är avgörande för att utveckla bättre behandlingsstrategier för fetma och relaterade metabola sjukdomar.

3 Syfte och hypotes

Tidigare studier visar att effekten av semaglutid på viktminskning varierar. Viktminskning kan vara upp till 20% av kroppsvikten över tid hos vissa patienter (12 veckor till 2 år), medan semaglutid under samma tidsrum leder till viktuppgång hos andra.

Syftet med denna litteraturgenomgång är att undersöka om semaglutid som aktiv substans kan påverka förmågan för personer att hantera craving. Vidare undersöks om det finns ett samband mellan förmågan att hantera craving och viktminskning.

Utifrån syftet ställdes två hypoteser

H0: Behandling med semaglutid för viktminskning leder inte till någon statistiskt signifikant förändring i långtidseffekterna på upplevelsen av craving.

H1: Behandling med semaglutid för viktminskning leder till statistiskt signifikant förändring i långtidseffekterna på upplevelsen av craving.

För att mäta deltagarnas upplevelse av craving hos patienter som behandlats med semaglutid användes insamlad data via enkäten CoEQ som använts i valda studier.

4 Metod

Arbetet är utfört som en litteraturstudie där studier har sökts upp i PUBMED utifrån specifika sökkriterier och som därefter har sammanfattats och analyserats.

4.1 Sökord

För att hitta ett underlag för analys av semaglutids påverkan på craving för individer som använder semaglutid för viktminskning, riktades fokus in på litteratursökning gällande aktuell forskning som undersöker GLP1-agonisten semaglutid i kombination med craving.

Obesity, semaglutide, craving och kliniska försök användes som sökord och inklusionskriterier.

Uppkomna studier med deltagare med diabetes mellitus exkluderas.

Sökningar utfördes under tiden 15 till 25 Januari 2024. Eventuella senare publiceringar reflekteras inte i detta arbete.

Fyra publicerade vetenskapliga studier blev resultatet, varav tre med fokus på obesitas och en riktat mot diabetes mellitus. Då fokus är specifikt viktminskning exkluderas studien riktat mot diabetes mellitus. Enligt det standardiserade protokollet CoEQ (Control of Eating Questionnaire) (2,48) registrerade alla de inkluderade studierna

deltagarnas upplevelse av craving över olika långa tidsrum när de tog semaglutid eller placebo.

”Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity” (62). Den samlade data för att jämföra effekt efter tolv veckor från begynnande mätning vid studiestart. Behandling var enbart genom användning av semaglutid eller placebo med titrering upp till maxdos 1 mg efter 12 veckor.

“The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity”(63) samlade data för att jämföra effekt efter 20 veckor från mätning vid studiestart. Behandling var enbart genom användning av semaglutid eller placebo med titrering upp till maxdos 2,4 mg över 20 veckor.

“Two-year effect of semaglutide 2.4 mg on control of eating in adults with overweight/obesity: STEP 5”(11) samlade data kring craving vid start av studien samt efter 20, 52 och 104 veckors medicinering med semaglutid eller placebo med titrering upp till maxdos 2,4 mg under 20 veckor, eller högst tolererade dos. Sedan gavs samma veckovisa dos till deltagarna under den resterande del av studien. Utöver behandling med semaglutid eller placebo bestod behandlingen även av en kostrestriktion med 500 Kcal i underskott och deltagarna skulle även delta under 150 min i pulshöjande aktivitet varje vecka.

5 Resultat

5.1 Demografi

De tre studier hade ett antal deltagare om totalt 274 vuxna individer med varierande könstillhörighet, homogent etniskt vit gruppering med BMI över 30 som indikerar att de var obesa, och med HbA1c < 48 mmol/mol som indikerar frånvaro av typ 2-diabetes.

Demografisk sammanställning ses i Tabell 1

Tabell 1: Demografisk fördelning av deltagare i de tre studier som ligger till grund för denna litteraturgenomgång

	Blundell et al (2016)	Friedrichsen et al (2021)		Wharton et al (2023)	
	12 veckors RCT	20 veckors RCT		104 veckors RCT	
	Crossover	Semaglutid	Placebo	Semaglutid	Placebo
Antal fullföljande deltagare	28	36	36	88	86
Ålder (genomsnitt)	42	40,7(12,2)	45,0(9,5)	47,3 (12,3)	47,3(10,7)
Andel kvinnor (%)	33,3	33,30%	44,40%	80,70%	74,40%
Etnisk grupp, vit (%)	90%	97,20%	100%	87,50%	89,50%
vikt (Kg) (genomsnitt)	101,3	106,2 (16,2)	104,9(14,0)	107 (20,8)	105,9(26,2)
BMI (genomsnitt)	33,8	34,2 (3,0)	34,6 (3,1)	39,3 (6,9)	38,1 (7,9)
midjemått (cm) (genomsnitt)	inte publicerad	inte publicerad	inte publicerad	116,3 (13,9)	114,7 (16,2)
Initial Craving kontroll	inte publicerad	inte publicerad	inte publicerad	4,6 (2,4)	5,0 (2,4)
Initial känsloläge	inte publicerad	inte publicerad	inte publicerad	7,4 (1,4)	7,5 (1,3)
Initial Craving välsmakande mat	inte publicerad	inte publicerad	inte publicerad	4,9 (2,1)	5,0(2,2)
Initial Craving sött	inte publicerad	inte publicerad	inte publicerad	4,5 (2,1)	4,3 (2,3)
Initial Hunger	inte publicerad	inte publicerad	inte publicerad	5,5 (2,0)	5,8 (1,9)
Initial mättnad	inte publicerad	inte publicerad	inte publicerad	6,3 (2,0)	5,9 (1,9)
Diabetes	nej	nej	nej	nej	nej
HbA1c	< 48 mmol*	< 48 mmol*		< 48 mmol*	

* 42 - 48 mmol/mol indikerar prediabetisk risk för insulin resistens

5.2 Säkerhetsprofil på RCT studierna

Säkerhetsprofilen på de tre RCT studier (11,62,63) summeras här utifrån tillgänglig rapportering av vanligt förekommande gastrointestinala biverkningar [n >10%].

Blundell (2016) rapporterade inga detaljer gällande biverkningar. I publikationerna av Frierichsen et al (2021) och Wharton et al (2023) ingick en detaljerad rapportering där GI händelser och biverkningar ingick, vilket har sammanställts i tabell 2.

Tabell 2: Vanligt förekommande GI biverkningar rapporterat att förekomma med prevalens >10%

	Blundell et al (2016)		Friedrichsen et al (2021)		Wharton et al (2023)	
	Semaglutid	Placebo	Semaglutid	Placebo	Semaglutid	Placebo
Minskad aptit	N.A	N.A	55,6%	27,8%	11,2%	3,9%
Illamående	N.A	N.A	47,2%	16,7%	53,3%	21,7%
Diarré	N.A	N.A	44,4%	11,1%	34,9%	23,7%
Förstoppning	N.A	N.A	N.A	N.A	30,9%	11,2%
Kräkning	N.A	N.A	22,2%	2,8%	30,3%	4,6%
Dyspepsi	N.A	N.A	13,9%	0,0%	13,2%	4,6%

N.A = Inte publicerad

Utifrån tabell 2 ovan ses stora skillnader mellan semaglutid och placebo. Det var 47,2% och 53,3% som med aktiv semaglutidbehandling upplevde illamående i jämförelse med 16,7% och 21,7% på placebo.

Minskad aptit rapporteras som biverkan och 55,6% av deltagarna i 20 veckors studien upplever minskad aptit på semaglutid men bara av 11,2% av deltagarna i långtidsstudien.

5.3 Semaglutid och craving

De tre dubbelblinda, randomiserade placebokontrollerade studierna pågick över olika lång tid (12, 20 och 104 veckor). Intervention i studierna bestod av veckovisa injektioner med semaglutid där 12 veckors studien titrerade upp till maxdos om 1 mg per vecka och 20 veckors samt 104 veckors studierna titrerade upp till maxdos 2,4 mg. Studielängden var avgörande faktor för maxtitrering, där upptrappning sker i block om fyra veckor mellan 0,25/ 0,5/1/1,7 och sist 2,4 mg.

Placebobehandlingen var volymmatchad placebo, vilket innebär att deltagarna vid placebobehandling gavs injektioner med inaktiv vätska som motsvarar mängden semaglutid.

Gemensamt för alla deltagare i de valda studierna var att de var obesa vid inskrivning men utan indikationer på att de hade typ 2-diabetes (HbA1c < 48 mmol/mol) samt att de inte hade gjort något de senaste tre månader innan studiestart för att minska i vikt.

Standardiserat CoEQ (Control of Eating Questionnaire) användes för kvalitativ datainsamling kring craving och kontroll av ätande i alla tre studier.

Enligt Tabell 1 ingick 274 individer i datainsamlingen med CoEQ för craving i de tre studierna. Det var 28 av dessa individer som ingick i en *crossover* studie och var därmed sina egna kontroller.

Upplägget för kvantitativ datainsamling i de tre studier beskrivs i tabell 3.

Tabell 3: Design av de tre studier som används för att undersöka semaglutides effekt på craving

	Blundell et al (2016) Studie 1	Friedrichsen et al (2021) Studie 2	Wharton et al (2023) Studie 3
Publicerat	2016	2020	2022
Tidslängd	12 veckors	20 veckor	104 veckor
Typ av studie	RCT, single center, två perioder crossover, washout 5-7 veckor emellan	RCT, Single center, parallell grupp	RCT, multi center, parallell grupp
Intervention	Semaglutid injektion eller placebo en gång i veckan, 4 v, 0,25mg 4 v, 0,5 mg 4 v, 1,0 mg	Semaglutid injektion eller placebo en gång i veckan, Doseskalering 16 v från 0,25 > 0,5 > 1,0 > 1,7 mg>2,4 mg 5 veckor med 2,4 mg	Semaglutid injektion eller placebo en gång i veckan, 16 veckors doseskalering från 0,25 till 2,4 mg Underhållsdos V16 - 104 : 2,4 mg (mindre om objekt ej tålde 2,4) + ordinerat 150 min träning i veckan och diet med 500 kcal kaloriunderskott Kontakt med dietist/hälsocoach var 4:e vecka
Antal deltagare	28	36+36	86+88 (subset av total på 304, selektion USA&Canada)
Primär endpoint	ad-libitum energiintag under lunch efter 12 veckors behandling	Magtömning	Viktnedgång
Craving	Sekundär endpoint, 14 frågor från CoEQ	Exploratory, 19 frågor från CoEQ	Exploratory, 19 frågor från CoEQ
CoEQ datainsamling	baseline, 12 veckor	baseline, 20 veckor	baseline, 20, 52 och 104 veckor

Som illustrerat i tabell 3, skiljer sig interventionen åt i de tre studierna med 1 mg semaglutid som max dos i 12 veckors studien och 2,4 mg max dos i 20 och 104 veckors studierna. Den 104 veckor långa studien hade ändrade kost- och träningsmönster som del av interventionen medan 12 och 20 veckors studierna var enbart med semaglutid/placebo intervention.

Alla studier hade annan primär utfallsvariabel än just craving. Craving var sekundär endpoint i 12 veckors studien och undersöktes explorativt utan pre-definerat endpoint i 20- och 104 veckors studierna. Då kraven kring analys och tolkning av sekundära och exploratoriska utfallsvariabler enligt FDA's guide om multipla utfallsvariabler (64) inte är lika strikt och tydligt reglerade som för primära utfallsvariabler är det av särskilt vikt att se över dessa resultat på ett noggrant sätt.

CoEQ användningen var homogen i 14 av enkätens 19 frågor över alla tre studier som illustrerat i tabell 4, vilket utifrån det perspektivet, gör resultaten av CoEQ enkäterna jämförbara över de tre studierna.

Tabell 4: Jämförelse av CoEQ upplägg i de tre utvalda studier som jämför semaglutids effekt på craving över tid

	Blundell et al (2016) 12 veckor	Friedrichsen et al (2021) 20 veckor	Wharton et al (2023) 104 veckor
Antal frågor från CoEQ	15 (14*)	19** (14*)	19** (14*)
Frågedomäner	3 (craving domän humör saknas)	4	4
Basmätning	Dag 1	Dag 1	Dag 1
Slutmätning	2 dagar efter sista dos	2 dagar efter sista dos	vecka 20, 52 and 104
utvärderingskriterie	Upplevelse de senaste 7 dagar	Upplevelse de senaste 7 dagar	Upplevelse de senaste 7 dagar
Skala	100 mm VAS	100 mm VAS	100 mm VAS

* Jämförbar över alla 3 studier

** jämförbara över Friedrichsen- och Wharton et al

5.3.1 Sammanställning av cravingresultat efter 12, 20 och 104 veckors användning av semaglutid

De tre studierna undersöker craving sekundärt eller explorativt och slutsatserna i de tre studierna tyder på att semaglutid har tydlig och positiv effekt med minskning av craving.

Denna litteraturgenomgång väljer att bortse från dessa slutsatser om en positiv effekt och istället ta in och jämföra det faktiska underlaget om craving som presenteras i studierna. Då alla tre använder samma kvantitativa protokoll definierat som CoEQ (Control of Eating Questionnaire) för registrering av craving går det att sammanställa i en jämförande tabell.

I tabell 5 ses 19 frågor i CoEQ enkäten med frågorna i sina originalutförande på engelska uppdelade i sex definierade cravingdomäner. I tabellen fokuseras på den statistiska signifikans (p-värdet) av resultatet och inte på den faktiska effekten (ökning för mättnad, glädje, alert och nöjdhet och minskning för alla andra). Detta visas med olika färgkoder (rosa och grön) som indikerar den statistiska signifikansen för resultatet för varje fråga inom de olika cravingdomäner, i jämförelse med placebo. Grönt för statistisk signifikans ($p < 0,05$) och rosa indikerar ej statistiskt säkerställd ($p \geq 0,05$) att positiv effekt i frågan är orsakat av behandling med semaglutid. Förändringen i resultat värderas olika i olika frågor – t.ex. på frågan om hunger är minskning det önskvärda resultatet som värderas och på frågan om mättnad är ökning önskvärd och det som p-värdet baseras på. Upp- och nervända pilar till höger i tabellen visar den värderade riktningen på effekt.

Tabell 5: Resultat från CoEQ uppdelat per studie. Resultat summerat som funktion av cravingdomän och studie, ljusgrön för signifikant positiv effekt med semaglutid ($p < 0,05$) och rosa för $p \geq 0,05$ och därmed ingen statistiskt signifikant skillnad mellan semaglutid och placebo

		Blundell et al (2016)	Friedrichsen et al (2021)	Wharton et al (2023)		
		COEQ	12 veckor	20 veckor	104 veckor	
Hunger	1					↓ How hungry have you felt
Mättnad	2					↑ How full have you felt
Group	3					↓ How strong was your desire to eat sweet foods
Craving sweet "sötsug"	13					↓ How often have you had cravings for chocolate or chocolate-flavoured food?
	14					↓ How often have you had cravings for other sweet food?
	15					↓ How often have you had cravings for fruit or fruitjuice?
Group	4	Inte använt				↓ How strong was your desire to eat salty and spicy foods
Craving savoury "sug efter välsmakande"	16					↓ How often have you had cravings for dairy food?
	17					↓ How often have you had cravings for starchy food?
	18					↓ How often have you had cravings for salty and spicy food?
	5	Inte använt				↑ How happy have you felt
Group Mood "humör"	6	Inte använt				↓ How anxious have you felt
	7	Inte använt				↑ How alert have you felt
	8	Inte använt				↑ How contented have you felt
Group	9					↓ During the past 7 days, how often have you had food cravings
Craving control "hantering av sug"	10					↓ How strong have any food cravings been
	11					↓ How difficult has it been to resist any food cravings been
	12					↓ How often have you eaten in response to cravings
	19					↓ How difficult has it been to control your eating
	Proportion av frågor med resultat med statistisk signifikans ($p < 0,05$)		64%	58%	32%	

I tabell 5 ger craving domän "sug efter välsmakande mat" och "hantering av sug" hög grad av statistisk signifikans ($p < 0,05$) för positiv effekt av semaglutid från start till slut på alla tre studier, medan domänen "humör" och domän "sötsug" hade låg grad av statistisk signifikans ($p \geq 0,05$) för effekt orsakat av semaglutidbehandlingen.

Minskning av hunger var signifikant efter 12 och 20 veckors studierna men inte efter 104 veckors studien. Mättnadsökning var signifikant efter 20 veckors studien, men 12 och 104 veckors studierna visade ingen tydlig positiv förändring mellan start och slut i jämförelse med placebo.

Andelen frågor med säkerställd effekt på förbättring av cravingrelaterade parametrar orsakat av semaglutid ($p < 0,05$) indikeras av procentsatsen under varje studiekolumn. Den statistiska signifikansen av resultaten minskade över tid. Tabell 5 visar att 12 veckorsstudien hade 64% av de besvarade frågorna (9 av 15) som ledde till bättringseffekter på cravingrelaterade parametrar som faktiskt var statistisk signifikanta, 20 veckors studien minskar sin andel av statistiskt säkerställda resultat till 58% (11 av 19) och 104 veckors studiens resultat visar på enbart 32% med statistisk säkerställd relevans (6 av 19). Det betyder att effekten på cravingrelaterade parametrar som behandlas med CoEQ gradvist jämnas ut mellan semaglutid och placebobehandlingen över tid.

5.3.2 Wanting särskild registrerat i 12 veckors studien

I 12 veckors studien undersöktes även hur matpreferenserna ändrades över 12 veckorsperioden och här hittades en signifikant förändring med resultat större "wanting" ("wanting" i studien definierat som lägre grad av craving) efter livsmedel som var kombinerat sött och lågfett ($P = 0.0401$) efter användning av semaglutid över 12 veckors perioden. Dvs att sötsuget ökade statistiskt säkerställd med användning av semaglutid i denna 12 veckors kohort.

5.3.3 Förändring mellan 20, 52 och 104 veckor i 104 veckors studien

I långtidsstudien som var 104 veckor lång hade CoEQ även använts för kvantitativ datainsamling efter vecka 20 och vecka 52, och ger därmed data från tre tidpunkter för jämförelse av effektivitet på craving med semaglutid. Detta i kombination med ändrat träning och kostmönster som var del av interventionen för långtidsstudien.

Tabell 6: Resultat från långtidsstudien med semaglutid (studie 3 i Tabell 2) på cravingdomäner över tid (20 veckor, 52 veckor och 104 veckor). Ljusgrön markering för statistisk signifikans ($p < 0,05$) i positiv effekt av semaglutid som funktion av cravingdomän och tid under långtidsstudien. Rosa markering för $p \geq 0,05$ och ingen statistisk signifikant skillnad i effekt mellan semaglutid och placebo. Med text på varje rad indikeras den positiva effekten på craving av semaglutid över tid i långtidsstudien som avläst ifrån kurvor och tabeller i långtidsstudien.

Semaglutid och dess positiva effekt på domäner, sett som trend över tid i långtidsstudien Wharton et al (2023)

	Vid vecka 20	Vid vecka 52	Vid vecka 104
Craving efter välsmakande	stabil signifikant över alla mätningar		
Craving efter sött	Signifikant men gradvist minskande		
Craving kontroll	Signifikant men gradvist minskande		
Positivt humör	Signifikant men gradvist minskande		
Hunger		enbart signifikant vecka 20	
Mättnad		enbart signifikant vecka 20	
Förmåga att motstå craving	Signifikant men gradvist minskande		
Förmåga att kontrollera ätande	Stabil signifikant över alla mätningar		

Statistisk signifikans
Ej statistiskt säkerställt

I tabell 6 ovan visar de röda markeringarna att effekten av interventionen vid 104 veckor ej har statistisk signifikans med $p \geq 0,05$ i minskning av craving efter sött, positiv effekt på humör, minskning av hunger och ökning av mättnad.

Minskad craving efter välsmakande mat, ökad craving kontroll, ökad förmåga att motstå craving och ökad förmåga att kontrollera ätande uppvisar statistisk signifikans över hela studietiden, men craving efter välsmakande och förmåga att kontrollera ätande är de enda två mätningar som över alla 104 veckor uppvisar ett stabilt positivt resultat. Detta efter 16 veckors upptrerering till tolererad dos och denna dos behövs då under resten av tiden som beskrivit i tabell 3.

För alla andra kvantitativa mätpunkter: känsla av hunger, mättnad, positivt humör, craving control och craving efter sött minskar semaglutidinterventionens positiva effekt på craving tydligt över tid.

5.3.3.1 Craving relaterat till viktninskning i 104 veckors studien

I den 104 veckor långa studien delades fem cravingdomäner; craving control, craving för välsmakande, craving för sött, hunger och mättnad i explorativt syfte in i specifika undergrupper utefter hög och låg upplevelse av craving vid studiens start.

Resultaten visade en signifikant koppling mellan högre cravingnivåer för sött innan semaglutidmedicinering och större relativ viktninskning efter 104 veckor. Inga signifikanta samband observerades mellan nivå på initial craving och viktninskningseffekt i de andra fyra domäner.

6 Diskussion

I den pågående strävan att finna effektiva behandlingar för övervikt och fetma har semaglutid positionerat sig som ett lovande farmakologiskt alternativ med hög effektivitet på viktninskning med många metabola fördelar. Det har mottagits med stor entusiasm av både läkare och konsumenter för dess marknadsförda förmåga att minska hunger och förbättra mättnadskänslan och därmed leda till avsevärd viktninskning för många med övervikt eller obesitas. I dagsläget (maj 2024) förskrivs inte semaglutid i Sverige med subvention för indikationen viktninskning, och diabetespatienter som saknar god effekt av redan prövade tidigare behandlingar för diabetes är prioriterade vad gäller behandling. Många privata företag erbjuder dock icke-subventionerat förskrivning av semaglutid för viktninskning vilket ställer till det för de som verkligen behöver läkemedlet. I Norge diskuteras ransonering till de patienter som har störst behov (65).

Skriverierna i media om semaglutid som mirakelmedel bör dock nyanseras då denna litteraturgenomgång belyser läkemedlets begränsningar och bristfällig kunskap vad gäller effekt på lång sikt. Detta gäller särskilt dess effektivitet i att hantera grundläggande aspekter av ätbeteende som karakteriseras genom craving som definierat i detta arbete.

Resultaten i denna granskning visar att viktninskning med hjälp av veckovisa injektioner med semaglutid över upp till två år inte orsakas av minskad effekt på craving, dvs den hedoniska reglering för att söka njutning och belöning. Att behandling med semaglutid för viktninskning inte leder till någon statistiskt signifikant förändring i långtidseffekterna på upplevelsen av craving bekräftas därmed i dessa studier.

Resultaten betyder att tesen om att det finns en statistiskt signifikant dämpning av craving vid behandling med semaglutid för viktninskning förkastas.

Som del av analys av 104 veckors studien (11), delade författarna av långtidsstudien data upp explorativt på hög eller låg score på olika craving domäner innan uppstart av behandling och kom fram till att ingångsvolyten på hunger- och mättnadskänsla, craving control och craving efter välsmakande mat, enligt deras analys, inte har någon differentierande påverkan på den resulterande viktninskningen. I samma explorativa

analys drogs slutsatsen att ju större craving för sött innan medicinering påbörjats, desto större relativ viktminskning kan semaglutid orsaka, varför författarna av långtidstudien drar slutsatsen att semaglutid kan vara som effektivast för personer med stort sötsug. Det är dock oklart hur detta kan hänga ihop, eftersom craving efter sött är det området som påverkas minst av semaglutid, med statistisk signifikans i enbart en av tolv frågor sett över alla tre studier. Sug efter sött ökade i stället mellan start och slut i tolv veckors studien. Resultaten är motstridiga och understryker behovet av ytterligare forskning för att förstå de komplexa mekanismerna bakom hur semaglutid påverkar aptitkontroll samt för att förklara varför viktminskningen är större hos individer med högre initialt sötsug trots att deras craving för sött inte minskar av semaglutidbehandlingen.

Resultaten visar på en avtagande effekt av semaglutid över tid i den genomgångna 104 veckors studien, både gällande hantering av craving såväl som hunger- och mättnadskänsla, medan craving efter sött inte påverkades med statistisk signifikans. Detta sätter frågetecken till läkemedlets effektivitet som en långsiktig farmakologisk lösning baserat på effekter för viktminskning som minskad hunger, ökad mättnad och minskad craving. Utifrån tillgänglig forskning i denna litteraturgenomgång kan det inte uteslutas att den nedåtgående trenden fortsätter och mer forskning krävs för att förstå den långsiktiga effekten på dessa faktorer (se tabell 6).

Vidare behövs studier som visar vad som händer med craving, hunger- och mättnadskänslor när injektionerna avslutas. STEP 1 extension studien (66) visade att patienterna inom ett år efter avslutat medicinering gick upp 2/3 av den minskade vikten, och att underhållsdos med semaglutid kan behövas livet ut för vidmakthållande av viktminskning.

Diabetes är en livslång sjukdom som kräver behandling. Genom att diagnosticera fetma som kronisk sjukdom (67) ges rättvisa åt tankesättet att fetma som kronisk sjukdom också kräver livslång medicinering. Utveckling av tolerans och eventuellt fysiologiskt svar i form av GLP-1 resistens har enligt Hertzberg-Schäfer et al (68) utpekats som en risk vid typ 2-diabetes och likaså utveckling av hyperglykemi vid behandling med semaglutid, vilket på sikt skulle innebära en sämre respons vid användning av GLP-1 analoger. Vidare forskning behövs för att kunna klargöra den långsiktiga effekten på GLP-1 känsligheten hos de som injicerar GLP-1 analoger veckovis år efter år.

Frågorna som berörde ”craving control”, ”control of eating” samt begär efter mejeriprodukter eller salt/kryddig mat var de enda frågeställningar i summeringen av CoEQ (4 av 19 frågor) i tabell 5 som visade konsistent positiv effekt med semaglutid över alla tre studier och respektive tidsrum. Frågor relaterade till hungerkänsla, mättnadskänsla, craving efter sött och positiv inverkan på humör visade låg signifikans över tid trots titrering till maximal tolererbar dos, vilket ytterligare stärker H1, och att semaglutid inte har långsiktig effekt på craving.

De positiva viktminskningseffekterna av semaglutid kan i stället vara kopplat till homeostatisk kontroll och preventiv effekt mot överätande i och med att läkemedlet bland annat ger illamående som en bieffekt vid behandling.

Enligt Farr et al (39) finns det GLP1-receptorer i hypotalamus såväl som hjärnstammen, vilket kan stödja en hypotes om homeostatisk kontroll. Men GLP-1 receptorer finns även i de delar av hjärnan som reglerar sensoriska intryck (17) och indikerar att det även kan finnas ett mått av hedonisk reglering med semaglutid.

BDNF studien (52) visar på att ökade BDNF nivåer minskar hjärnans neurala respons som reaktion på visuellt matinducerad craving och Qi et al påvisar (69) att GLP-1 receptorpåverkan i hjärnan har en påverkan på BDNF utsöndring resulterande i ökade BDNF nivåer, vilket pekar på att det kan vara en verksam mekanism för semaglutid att påverka hedonisk ätbeteende.

Homeostatisk hungerreglering kopplas till omedvetna subkortikala områden som hypothalamus och hjärnstam, medan hedonisk hungerreglering relateras till medvetna subkortikala områden genom hantering av sensoriska intryck. Resultaten från ”*Task-dependent*” studien (53) visar emellertid på en mer komplex relation. Sensorisk visuell exponering för mat initierar neurala aktiviteter kopplat till craving i hypothalamus och hjärnstam utan påverkan av mat via endokrina eller vagala signaler. Detta indikerar att craving är en komplex känsla som involverar många områden i hjärnan. Det är tydligt att homeostatisk och hedonisk hunger och mättnad regleras av en stor mängd hormoner, peptider och neurotransmittorer. Craving, när den uppstår som ett resultat av interaktion mellan många delar av hjärnan och komplexa signalvägar med många involverade signaler, borde därmed kunna manifesteras på ett högst individuellt sätt. Se figur 1 och 2.

Frågan är om den hedoniska regleringens effektivitet med semaglutidbehandling långsiktigt mattas av enligt homeostatiska principer, liksom craving visats mattas av i habitueringsstudien (54). Om så – varför sker inte det i samma grad för den homeostatiska regleringen?

En viktig aspekt att undersöka är huruvida intag av högkalorimat, som ofta konsumeras vid känslolätande, kan öka den preventiva effekten (7). Vidare bör forskningen riktas mot att förstå om de biverkningar som summerats i tabell 2 skapar ett avskräckande hinder mot överätning av t.ex. högkalorimat. Dessa biverkningar skulle kunna fungera på samma sätt som antabus gör för alkoholintag, genom att framkalla obehagliga fysiska reaktioner (70). Kan detta vara en förklaringsmodell på varför de med störst sötsug vid start av 104 veckors interventionen (11) också fick störst viktminskning trots att craving efter sött inte ändrades proportionellt? Här vore det intressant att i framtiden se över större mängd studier på GLP-1 -RA och analysera om kosthållning på något sätt påverkar upplevda biverkningar och biverkningarna därmed kan utgöra en preventiv effekt.

Eftersom craving verkar uttrycka sig på olika sätt om personen uppvisar beroendebeteenden kring maten väcks också frågan om beroendebeteenden kring mat kan bidra till individuella skillnader i viktminskning med semaglutid, både i termer av faktiskt viktminskning, upplevda biverkningar och effektivitet i minskning av craving? Van Ruitens sekundära analys av RCT studien ”*Eating behavior modulates the sensitivity to the central effects of GLP-1 receptor agonist treatment*” (71) pekar på att känslolätande som copingstrategi för känsloreglering påverkar GLP-1-känsligheten.

Om semaglutid tydligast påverkar homeostatisk hunger över tid i förhållande till hedonisk reglering, som verkar plana ut över tid, kan detta då vara en förklaring till att sug efter välsmakande mat minskar mer konsekvent med semaglutid än sug efter sött och att humör inte påverkas på ett långsiktigt positivt vis?

Som GLP-1-analog hämmar semaglutid enbart GLP1, som är en av många signaler involverade i biokemin bakom hedoniskt ätande, som summerats både i figur 2 och bilaga A. Trots stora fördelar kring viktminskning för många så är effektiviteten inte entydig för alla deltagare, då långtidsstudien uppvisar varians på allt mellan viktuppgång och så mycket som 20% viktnedgång på deltagarna (11). Variansen i viktnedgång och bristen på långsiktig hållbar reglering av craving ger i denna genomgång en indikation på att semaglutid inte långsiktigt förmår adressera de underliggande orsakerna till överätande, som ofta är kopplade till psykologiska faktorer och beteendemönster med hedonisk koppling (71).

Detta indikerar ett behov av en mer integrerad behandlingsstrategi som kombinerar farmakologisk intervention med psykologiskt stöd. En sådan strategi kan effektivt hantera både de fysiologiska och psykologiska aspekterna av t.ex emotionellt ätande och beroendebeteenden.

6.1 Svagheter med arbetet

I denna vetenskapliga litteraturgenomgång presenteras en granskning av tre randomiserade kontrollerade studier (RCT) som undersökt effekten av semaglutid på craving.

Det är värt att notera att samtliga tre studier med semaglutid finansierades av Novo Nordisk, som äger patentet för semaglutid, och att vissa av författarna innehar aktier i företaget, vilket kan introducera potentiella intressekonflikter i tolkning av resultat (72). Detta kan ha påverkat uttryckssätt i studierna. Tolkning av författarna till studierna har till viss del uttryckts som en fördel med semaglutidbehandling vid behandling av fetma utan att ha substans och tillräckligt starkt underlag i form av statistiskt signifikanta resultat vad gäller craving över tid, trots maximalt tolererad dos av läkemedlet.

Den demografiska sammanställningen i tabell 1 visar små och homogena studiepopulationer, vilket begränsar möjligheten att generalisera resultaten till en bredare population. Vidare visar tabell 3 att datainsamlingen baserades på kvantitativa, enkätbaserade metoder, vilket innebär en subjektiv snarare än objektiv mätning av craving. Med inklusion av fMRI-studier som kartlade de regioner i hjärnan som aktiveras vid craving, tillades objektiva observationer relaterad till craving. Dessa observationer stödjer tolkningar av data från studierna här som undersökte effektiviteten av semaglutid som behandling vid viktnedgång, även om de inte är direkt jämförbara.

En betydande utmaning i dessa dubbelblindade RCT-studier var risken för avblinding, särskilt eftersom deltagare i semaglutid-grupperna som illustrerat i tabell 2 rapporterade större mängd märkbara biverkningar i matsmältningssystemet. Denna omständighet kunde potentiellt göra det möjligt för både deltagare och undersökande läkare att identifiera vilken interventionsgrupp deltagarna tillhörde, och därmed förändra inställning till och tolkning av frågeställningar, både hos deltagare och läkare.

Genom illustrationen av de tre studiers upplägg i tabell 3 är det tydligt att två genomfördes utan någon ytterligare intervention, medan den tredje inkluderade kost- och motionsinterventioner. Vidare var 12 veckors studien så kort att titrering till maxdos på 2,4 mg semaglutid inte var möjlig, vilket sammantaget gör att de inte blir helt jämförbara.

När det gäller potentiella påverkande faktorer (*confounders*) så fanns trots exkludering av patienter med typ 2-diabetes ingen klarhet kring om deltagarna led av insulinresistens. Eftersom en av de verksamma mekanismerna med semaglutid är påverkan av insulinutsöndring i pankreas, kan insulinresistens (73) eventuellt också påverka resultaten annorlunda än hos metabolt friska individer. Ytterligare blir kost och träningsinterventionen i långtidsstudien en störfaktor i jämförelsen med 12 och 20 veckors studierna.

Slutligen är det mycket oklart i vilken utsträckning beroendebeteenden kring mat påverkar viktminskning och upplevelsen av craving hos deltagarna, eftersom Yale Food Addiction Scale version 2.0 (YFAS 2.0) inte användes för att bedöma dessa beroendebeteenden i kohorterna. Enligt studien "*Food Cue Reactivity in Food Addiction: A fMRI Study*" (45) har craving visat sig ha olika neurala uttryck i hjärnan hos grupper som skiljts åt med hjälp av YFAS 2.0, baserat på om de uppvisade tydliga eller inga tecken på beroendebeteenden relaterad till mat.

Sammantaget indikerar dessa observationer en nödvändighet för vidare forskning med större, mer heterogena populationer, objektiva mätmetoder som fMRI med primärt syfte att fastställa semaglutids effekter på craving, samt klarlägga vilken roll illamående och andra biverkningar spelar vid viktminskning och därmed tydligare förstå semaglutids mekanismer för viktminskningseffekt.

Framtida studier bör också undersöka potentiella störfaktorer mer noggrant för att klargöra de observerade effekternas natur och omfattning.

6.2 Styrkor med arbetet

Detta arbete inkluderar en omfattande granskning av all tillgänglig litteratur som behandlar effekten av semaglutid på craving hos personer med fetma, utan samtidig diabetes. Detta underlag är i dagsläget även det enda kända underlag på PUBMED som undersöker craving i samband med behandling med GLP-1 receptor agonister för obesitas utan diabetes, och inte bara för semaglutid.

En av de främsta styrkorna i denna översikt är dess användning av enhetliga datainsamlingsmetoder. Specifikt har Control of Eating Questionnaire (CoEQ) använts genomgående för att samla in data, vilket gör resultaten jämförbara över olika studier.

6.3 Slutsats

Sammanfattningsvis belyser denna litteraturgenomgång att semaglutids effekter på craving generellt, och craving efter sött specifikt, trots initiala goda effekter på dessa uttryck för craving inte uppvisar statistisk signifikans för någon varaktig positiv påverkan i längden. Trots att semaglutid bidrar till viktninskning för många, tyder resultaten från granskade studier på att läkemedlets påverkan på aptitreglering är primärt homeostatisk bara under den två års perioden som totalt är undersökt. De hedoniska regleringsmekanismerna, såsom craving efter sötsaker och påverkan på humör, visar inte tydliga positiva resultat med semaglutid, varken i det korta 12 veckors perspektivet såväl som över 20 till 104 veckor.

Denna litteraturgenomgång belyser att förståelse för craving är en viktig pusselbit och centralt för hållbar vikthantering och för att förbättra patienternas följsamhet och efterlevnad i fetmabehandling.

Dessa iakttagelser identifierar en kritisk kunskapslucka vad gäller behandlingen av överviktiga på lång sikt och framhäver behovet av framtida forskning som fokuserar på cravings och matbegär som primär endpoint i framtida studier.

Det är viktigt att utforska de underliggande mekanismerna bakom viktninskning genom GLP-1-analoger för att förstå deras verkliga effektivitet. Framtidens studier bör därför inkludera en djupare utforskning av hedoniska perspektiv, såsom t.ex. påverkan av känsloreglering kopplad till matintag. Dessutom behöver säkerhetsprofilens potentiella påverkan på långsiktig viktninskning undersökas genom att utforska relationen mellan kostval och biverkningar, ett område som ännu inte har utforskats tillräckligt i nuvarande forskning. Vidare bör sambanden mellan beroendebeteenden och effektiviteten hos semaglutid undersökas för att klargöra hur individuella skillnader där kan påverka behandlingsresultatet. Denna typ av forskning är nödvändig för att kunna utveckla anpassade behandlingsstrategier som kan erbjuda mer omfattande och hållbara effektiva lösningar för personer som kämpar med övervikt och fetma.

Referenser

1. Obesity and overweight [Internet]. [citerad 25 april 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Dalton M, Finlayson G, Walsh B, Halseth AE, Duarte C, Blundell JE. Early improvement in food cravings are associated with long-term weight loss success in a large clinical sample. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(8):1232–6.
3. Medscape [Internet]. [citerad 14 mars 2024]. Emotional Eating May Override GLP-1 Agonist Weight Loss Effect. Tillgänglig vid: <https://www.medscape.com/viewarticle/967667>
4. Bremner JD, Moazzami K, Wittbrodt MT, Nye JA, Lima BB, Gillespie CF, *et al*. Diet, Stress and Mental Health. *Nutrients* [Internet]. 2020 [citerad 02 maj 2024];12(8):2428. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7468813/>
5. Rossi MA, Stuber GD. Overlapping brain circuits for homeostatic and hedonic feeding. *Cell Metab* [Internet]. 2018 [citerad 25 januari 2024];27(1):42–56. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5762260/>
6. Teicholz N. Are ultra-processed foods uniquely addictive? [Internet]. *Unsettled Science*. 2024 [citerad 14 mars 2024]. Tillgänglig vid: <https://unsettledscience.substack.com/p/are-ultra-processed-foods-uniquely>
7. Meye FJ, Adan RAH. Feelings about food: the ventral tegmental area in food reward and emotional eating. *Trends in Pharmacological Sciences* [Internet]. 2014 [citerad 12 mars 2024];35(1):31–40. Tillgänglig vid: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165614713002113>
8. Garrison KA, Sinha R, Potenza MN, Gao S, Liang Q, Lacadie C, *et al*. Transdiagnostic Connectome-Based Prediction of Craving. *Am J Psychiatry*. 2023;180(6):445–53.
9. Science’s 2023 Breakthrough of the Year: Weight loss drugs with a real shot at fighting obesity [Internet]. [citerad 25 januari 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.science.org/content/article/breakthrough-of-the-year-2023>
10. Hayashi D, Edwards C, Emond JA, Gilbert-Diamond D, Butt M, Rigby A, *et al*. What Is Food Noise? A Conceptual Model of Food Cue Reactivity. *Nutrients*. 2023;15(22):4809.
11. Wharton S, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, *et al*. Two-year effect of semaglutide 2.4 mg on control of eating in adults with overweight/obesity: STEP 5. *Obesity* [Internet]. 2023 [citerad 18 januari 2024];31(3):703–15. Tillgänglig vid: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/oby.23673>
12. Phelps NH, Singleton RK, Zhou B, Heap RA, Mishra A, Bennett JE, *et al*. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *The Lancet* [Internet]. 2024 [citerad 07 mars 2024]; Tillgänglig vid: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623027502>
13. Watts AG, Kanoski SE, Sanchez-Watts G, Langhans W. The physiological control of eating: signals, neurons, and networks. *Physiol Rev* [Internet]. 2022 [citerad 12 mars 2024];102(2):689–813. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8759974/>
14. Alberts B, Hopkin K, Johnson A, Morgan D, Raff M, Roberts K, *et al*. *Essential cell biology*. Fifth edition. New York: W. W. Norton & Company; 2019. 734 s.

15. Camilleri M. Peripheral mechanisms in appetite regulation. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 [citerad 12 mars 2024];148(6):1219–33. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4369188/>
16. Keesey RE, Powley TL. Body energy homeostatis. *Appetite* [Internet]. 2008 [citerad 16 april 2024];51(3):442–5. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2605663/>
17. Campos A, Port JD, Acosta A. Integrative Hedonic and Homeostatic Food Intake Regulation by the Central Nervous System: Insights from Neuroimaging. *Brain Sci* [Internet]. 2022 [citerad 13 mars 2024];12(4):431. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9032173/>
18. Smeets PA, Erkner A, de Graaf C. Cephalic phase responses and appetite. *Nutrition Reviews* [Internet]. 2010 [citerad 25 april 2024];68(11):643–55. Tillgänglig vid: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00334.x>
19. Ahima RS, Antwi DA. Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2008 [citerad 26 januari 2024];37(4):811–23. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2710609/>
20. Lebrun B, Bariohay B, Moyse E, Jean A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: a minireview. *Auton Neurosci*. 2006;126–127:30–8.
21. Delgado TC. Glutamate and GABA in Appetite Regulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:103.
22. Rezitis J, Herzog H, Ip CK. Neuropeptide Y interaction with dopaminergic and serotonergic pathways: interlinked neurocircuits modulating hedonic eating behaviours. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [Internet]. 2022 [citerad 09 april 2024];113:110449. Tillgänglig vid: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584621002086>
23. Seeley RJ, Tschöp MH. Uroguanylin: how the gut got another satiety hormone. *J Clin Invest* [Internet]. 2011 [citerad 09 april 2024];121(9):3384–6. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163973/>
24. Buczek L, Migliaccio J, Petrovich GD. Hedonic Eating: Sex Differences and Characterization of Orexin Activation and Signaling. *Neuroscience*. 2020;436:34–45.
25. Loewenstein G. *Out of Control: Visceral Influences on Behavior*. 1996.
26. Weygandt M, Spranger J, Leupelt V, Maurer L, Bobbert T, Mai K, *et al*. Interactions between neural decision-making circuits predict long-term dietary treatment success in obesity. *Neuroimage*. 2019;184:520–34.
27. Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1): a potent gut hormone with a possible therapeutic perspective. *Acta Diabetol*. 1998;35(3):117–29.
28. National Center for Biotechnology Information. Semaglutide. [citerad 12 mars 2024]. PubChem Database. Tillgänglig vid: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56843331>
29. Handelsman Y, Wyne K, Cannon A, Shannon M, Schneider D. Glycemic Efficacy, Weight Effects, and Safety of Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. 2018 [citerad 10 april 2024];24(9-a Suppl):10.18553/jmcp.2018.24.9-a.s14. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10408429/>
30. Rybelsus (semaglutid) | Läkemedelsverket [Internet]. [citerad 02 maj 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/lakemedelsmonografier/sok-monografier/rybelsus-semaglutid>
31. Wegovy | European Medicines Agency [Internet]. [citerad 12 mars 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy>

32. Pedersen SD. Impact of Newer Medications for Type 2 Diabetes on Body Weight. *Curr Obes Rep* [Internet]. 2013 [citerad 12 mars 2024];2(2):134–41. Tillgänglig vid: <https://doi.org/10.1007/s13679-012-0045-4>
33. Ahrén B, Atkin SL, Charpentier G, Warren ML, Wilding JPH, Birch S, *et al.* Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(9):2210–9.
34. Nc B, Mj D, I L, Fk K. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes, obesity & metabolism* [Internet]. 2023 [citerad 12 mars 2024];25(1). Tillgänglig vid: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36254579/>
35. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2021 [citerad 12 mars 2024]. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014. Tillgänglig vid: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>
36. 215256s005lbl.pdf [Internet]. [citerad 12 mars 2024]. Tillgänglig vid: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215256s005lbl.pdf
37. Så fungerar diabetesmedlet semaglutid som viktminskare [Internet]. *Svensk Farmaci.* 2023 [citerad 12 mars 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.svenskfarmaci.se/2023/06/12/sa-fungerar-diabetesmedlet-semaglutid-som-viktminskare/>
38. Medscape [Internet]. [citerad 14 mars 2024]. Infographic: Where GLP-1s Work Now -- and What's Coming. Tillgänglig vid: <https://www.medscape.com/viewarticle/1000326>
39. Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA, Dincer F, Thakkar B, Sahin-Efe A, *et al.* GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia* [Internet]. 2016 [citerad 24 januari 2024];59(5):954–65. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4826792/>
40. Widmaier E, Raff H, Strang K. *Vander's Human Physiology.* 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2023.
41. Bai L, Mesgarzadeh S, Ramesh KS, Huey EL, Liu Y, Gray LA, *et al.* Genetic identification of vagal sensory neurons that control feeding. *Cell* [Internet]. 2019 [citerad 25 april 2024];179(5):1129-1143.e23. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6916730/>
42. Coccarello R, Maccarrone M. Hedonic Eating and the "Delicious Circle": From Lipid-Derived Mediators to Brain Dopamine and Back. *Front Neurosci.* 2018;12:271.
43. Onaolapo AY, Onaolapo OJ. Food additives, food and the concept of "food addiction": Is stimulation of the brain reward circuit by food sufficient to trigger addiction? *Pathophysiology.* 2018;25(4):263–76.
44. Dingemans A, Danner U, Parks M. Emotion Regulation in Binge Eating Disorder: A Review. *Nutrients.* 2017;9(11):1274.
45. Schulte EM, Yokum S, Jahn A, Gearhardt AN. Food Cue Reactivity in Food Addiction: a Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Physiol Behav* [Internet]. 01 september 2019 [citerad 07 november 2022];208:112574. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6620138/>
46. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Development of the Yale Food Addiction Scale Version 2.0. *Psychol Addict Behav.* 2016;30(1):113–21.

47. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada ML, Rauber F, *et al.* Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr.* 2019;22(5):936–41.
48. Dalton M, Finlayson G, Hill A, Blundell J. Preliminary validation and principal components analysis of the Control of Eating Questionnaire (CoEQ) for the experience of food craving. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(12):1313–7.
49. Finn ES, Poldrack RA, Shine JM. Functional neuroimaging as a catalyst for integrated neuroscience. *Nature* [Internet]. 2023 [citerad 25 april 2024];623(7986):263–73. Tillgänglig vid: <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06670-9>
50. Logothetis NK. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2002;357(1424):1003–37.
51. Kung PH, Soriano-Mas C, Steward T. The influence of the subcortex and brain stem on overeating: How advances in functional neuroimaging can be applied to expand neurobiological models to beyond the cortex. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(4):719–31.
52. Bumb JM, Bach P, Grosshans M, Wagner X, Koopmann A, Vollstädt-Klein S, *et al.* BDNF influences neural cue-reactivity to food stimuli and food craving in obesity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021;271(5):963–74.
53. Ghobadi-Azbari P, Mahdavifar Khayati R, Sangchooli A, Ekhtiari H. Task-Dependent Effective Connectivity of the Reward Network During Food Cue-Reactivity: A Dynamic Causal Modeling Investigation. *Front Behav Neurosci.* 2022;16:899605.
54. Ghobadi-Azbari P, Mahdavifar Khayati R, Ekhtiari H. Habituation or sensitization of brain response to food cues: Temporal dynamic analysis in an functional magnetic resonance imaging study. *Front Hum Neurosci.* 2023;17:1076711.
55. Naidich TP, Kang E, Fatterpekar GM, Delman BN, Gultekin SH, Wolfe D, *et al.* The Insula: Anatomic Study and MR Imaging Display at 1.5 T. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2004 [citerad 07 mars 2024];25(2):222–32. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7974606/>
56. Sah P, Faber ESL, Lopez De Armentia M, Power J. The Amygdaloid Complex: Anatomy and Physiology. *Physiological Reviews* [Internet]. 2003 [citerad 07 mars 2024];83(3):803–34. Tillgänglig vid: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00002.2003>
57. Trutti AC, Mulder MJ, Hommel B, Forstmann BU. Functional neuroanatomical review of the ventral tegmental area. *NeuroImage* [Internet]. 2019 [citerad 07 mars 2024];191:258–68. Tillgänglig vid: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811919300680>
58. Rudebeck PH, Rich EL. Primer: The Orbitofrontal Cortex. *Curr Biol* [Internet]. 2018 [citerad 07 mars 2024];28(18):R1083–8. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9253859/>
59. Märtin A, Calvigioni D, Tzortzi O, Fuzik J, Wärnberg E, Meletis K. A Spatiomolecular Map of the Striatum. *Cell Reports* [Internet]. 2019 [citerad 07 mars 2024];29(13):4320-4333.e5. Tillgänglig vid: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124719315967>
60. Li W, Qin W, Liu H, Fan L, Wang J, Jiang T, *et al.* Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections. *NeuroImage* [Internet]. 2013 [citerad 07 mars 2024];78:46–58. Tillgänglig vid: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913003388>

61. Huang J, Wang C, Zhang HB, Zheng H, Huang T, Di JZ. Neuroimaging and neuroendocrine insights into food cravings and appetite interventions in obesity. *Psychoradiology*. 2023;3:kkad023.
62. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, *et al*. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(9):1242–51.
63. 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* [Internet]. 2021 [citerad 18 januari 2024];23(3):754–62. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7898914/>
64. Multiple Endpoints in Clinical Trials - Guidance for Industry. *Clinical Trials*.
65. Wallskär H. Norge inför ransonering av bristläkemedlet Ozempic [Internet]. *LäkemedelsVärlden*. 2024 [citerad 28 maj 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.lakemedelsvarlden.se/norge-infor-ransonering-pa-ozempic/>
66. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, *et al*. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(8):1553–64.
67. Obesity and overweight [Internet]. [citerad 28 maj 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
68. Herzberg-Schäfer S, Heni M, Stefan N, Häring HU, Fritsche A. Impairment of GLP1-induced insulin secretion: role of genetic background, insulin resistance and hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14 Suppl 3:85–90.
69. Ma Q, Wang L, Liu XX, An ZG, Luo X, Zhang LL, *et al*. GLP-1 plays a protective role in hippocampal neuronal cells by activating cAMP-CREB-BDNF signaling pathway against CORT+HG-induced toxicity. *Heliyon*. 2023;9(8):e18491.
70. Stokes M, Abdijadid S. *Disulfiram. I: StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citerad 13 april 2024]. Tillgänglig vid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459340/>
71. van Ruiten CC, ten Kulve JS, van Bloemendaal L, Nieuwdorp M, Veltman DJ, IJzerman RG. Eating behavior modulates the sensitivity to the central effects of GLP-1 receptor agonist treatment: a secondary analysis of a randomized trial. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2022 [citerad 13 april 2024];137:105667. Tillgänglig vid: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453022000087>
72. Pisinger C, Godtfredsen N, Bender AM. A conflict of interest is strongly associated with tobacco industry-favourable results, indicating no harm of e-cigarettes. *Prev Med*. 2019;119:124–31.
73. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2022 [citerad 15 april 2024];46(1):15–37. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8831809/>

Bilagor

Bilaga A översikt över hormoner, peptider och neurotransmittorer för aptitreglering via hunger, mättnad och craving

Benämning	Funktion i aptitreglering	Påverkan	Referens
Adiponektin	Reglerar glukosnivåer och fettsyrabrytning	Förbättrar insulinresistens, minskar inflammation	(16,19,21)
Amylin	Minskar matsmältningen och fördröjer magtömningen	Reducerar matintag och kan bidra till viktninskning	(19,21)
BDNF	Reglerar energibalansen och neuronplasticitet	Påverkar ätbeteende och möjligtvis förmåga att hantera stress	(20)
CART	Ät-dämpande effekt	Reducerar aptit och ökar energiförbrukningen	(19,21,22)
CCK	Stimulerar gallblåsan, bidrar till mättnadskänslan	Minskar matintag och förlänger mättnad efter måltid	(16,19,21)
CRH	Involverad i stressresponsen och aptitreglering	Höga nivåer kopplade till minskat matintag	(19)
Dopamin	Belöningsrelaterad neurotransmittor	Förknippad med njutningsaspekter av matintag	(19,21,22,42)
Endo-cannabinoider	Ökar aptiten	Ökar matintag och kan påverka belöningsystemet	(19,42)
GABA	Dämpande neurotransmittor, kan påverka ätbeteende	Reglerar stressrespons och kan modulera ätbeteende	(19,21,22,42)
Ghrelin	Stimulerar aptit och reglerar hunger	Ökar matintag och kan främja lagring av fett	(16,19,21–23,42)
GIP	Glukosberoende insulinotropisk peptid, reglerar insulinutsöndring	Främjar insulinfrisättning efter måltid, påverkar fettlagring	(19,23)
GLP1	Stimulerar insulinfrisättning, minskar glukagon	Minskar matintag, fördröjer magtömningen	(19,21–23)
Glukagon	Reglerar glukosproduktion i levern	Ökar blodsockernivåerna genom att bryta ner leverglykogen	(16,19,21,23,42)
Glutamat	En huvudsaklig excitatorisk neurotransmittor	Påverkar många aspekter av ätbeteende och belöning	(21,22,42)

Insulin	Reglerar blodsockernivåer genom att främja glukosupptag	Minskar blodsockernivåerna, påverkar långsiktigt energilagring	(16,19,21–23,42)
Leptin	Signal om energibalans till hjärnan	Minskar hunger, ökar energiförbrukningen	(16,19,21,22,42)
Melanocortiner (inkl. α -MSH)	Reglerar energibalans	Minskar matintag och ökar energiförbrukningen	(16,19,21,22)
Noadrenalin	Påverkar uppmärksamhet och svar på stress	Kan öka eller minska aptiten beroende på stressnivå	(22)
NPY	Starkt aptitstimulerande	Främjar matintag, särskilt drivet av kolhydrater	(19,21,22,24,42)
Orexin	Främjar vakenhet och aptit	Stimulerar matintag, påverkar även sömn- och vakenhetscykler	(19,24,42)
Oxintomodulin	Mättnadsfrämjande effekter	Reducerar matintag och kan påverka energiförbrukningen	(21)
Oxytocin	Förknippad med mättnad och sociala beteenden	Kan minska matintag och är involverad i att reglera sociala band	(19,42)
POMC	Producerar flera peptider som reglerar matintag	Dämpar hunger och reglerar energiförbrukning	(19,21,22,42)
PP	Pankreatiskt polypeptid, främjar mättnad	Minskar matintag och kan påverka magtömning	(21,22)
PYY	Frisätts från tarmen efter måltid och bidrar till mättnad	Minskar matintag och kan fördröja magtömningen	(19,21–23)
Resistin	Förknippas med insulinresistens	Kan bidra till metaboliska störningar i samband med fetma och diabetes	(16,21)
Serotonin	Påverkar humör, mättnad och sömn	Dämpar aptit och är involverad i humörreglering	(19,22)
Somatostatin	Inhiberar utsöndring av flera hormoner inklusive GH och TSH	Reglerar matsmältningsenzymer och gallflödet, modulerar insulin och glukagon	(4,15,18)
Uroguanylin	Stimulerar utsöndring av jon och vatten i tarmen	Påverkar gastrointestinal funktion och <i>eventuellt mättnad</i>	(23)