
Fedmeepidemien – har slankepiller en plass i behandlingen?

AKTUELT PROBLEM

SERENA TONSTAD

Preventiv kardiologi
Medisinsk divisjon
Ullevål sykehus
0407 Oslo

KÅRE I. BIRKELAND

Hormonlaboratoriet
Aker sykehus
0514 Oslo

Prevalensen av fedme øker over nesten hele verden, noe som fører til høyere insidens av diabetes og hjerte- og karsykdommer. En reduksjon i kroppsvekt på 5 – 15 % gir forbedringer i lipidnivåer, blodsukkernivå og blodtrykk, og fører til redusert sykkelighet. Langtidsstudier viser at de fleste pasienter har tilbakefall etter at behandlingen avsluttes. Dette skyldes vanskeligheter med å opprettholde et lavt energiinntak når tilgangen på mat er nærmest ubegrenset og behovet for fysisk aktivitet lite. Dessuten er det sterke fysiologiske mekanismer som forsvarer kroppsvekten.

Medikamenter mot fedme antas å modifisere disse mekanismene. Blant preparater som reduserer vekten ved sentrale mekanismer, er sibutramin, en serotonin- og noradrenalinreopptakshemmer, godkjent i USA. Orlistat hemmer pancreaslipase og reduserer dermed fettinntaket med 30 %. Preparatet er nylig godkjent i USA, EU og Norge for behandling i opptil to år. Pasienten må begrense fettinntaket for å unngå gastrointestinalt ubehag. Sammen med diett reduserer orlistat vekten med opptil 9 %, mot 6 % på diett og placebo. Det finnes så langt ingen studier som dokumenterer langtidsikkerhet ved bruk av preparatene.

Å bruke medisiner mot en livsstilsrelatert sykdom er kontroversielt, men det kan sammenliknes med bruk av antihypertensiver og statiner, behandlinger som i stor grad er unødvendige hos befolkninger med tradisjonelt levesett.

Verdens helseorganisasjon (WHO) har nylig foreslått internasjonale definisjoner for normalvekt, overvekt og fedme (tab 1) (1). Rapporten viser at prevalensen av fedme øker raskt, i takt med bedringen av de sosioøkonomiske forhold i befolkningen. Denne utviklingen rammer ikke bare vestlige industriland, men også befolkninger som inntil nylig har fulgt et tradisjonelt levesett. For eksempel har svarte kvinner i Sør-Afrika en svært høy prevalens av fedme, opptil 44 % er overvektige (1). Etter at dødeligheten av hjerte- og karsykdommer de siste ti år er noe redusert i mange vestlige land, er det nå frykt for at trenden vil snu og at hjerte- og karsykdommer vil være den viktigste sykdomsårsak på verdensbasis i år 2020 (2). Det skyldes først og fremst økning av risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer, som type 2-diabetes og det metabolske risikosyndrom (3) (tab 2), særlig i den tredje verden, der man forventer en tredobling fra 1997 til 2010 (4). I USA og i de fleste europeiske land har nærmere 50 % av befolkningen økt sykdomsrisiko på grunn av overvekt og fedme (1).

Tabell 1

WHOs definisjoner av normalvekt, overvekt og fedme (1)

Kroppsmasseindeks (vekt i kg/høyde i m ²)	
< 18,5	Undervekt
18,5 – 24,9	Normal vekt
25,0 – 29,9	Overvekt
30,0 – 34,9	Fedme grad I
35,0 – 39,9	Fedme grad II
≥ 40	Fedme grad III

Tabell 2

Forslag til definisjon av metabolsk syndrom (3)

Insulinresistens, nedsatt glukosetoleranse eller type 2-diabetes sammen med to eller flere av følgende:
1. Hypertensjon (BT ≥ 140/90 mm Hg)
2. Forhøyet nivå av plasma-triglyserider (≥ 1,7 mmol/l) og/eller lavt HDL-kolesterol (< 0,9 mmol/l hos menn, < 1,0 mmol/l hos kvinner)
3. Abdominal fedme (midje-hofte-ratio > 0,90 hos menn, > 0,85 hos kvinner) og/eller BMI > 30 kg/m ²
4. Mikroalbuminuri (≥ 20* μ g/min eller albumin-kreatinin-ratio ≥ 20 mg/g)

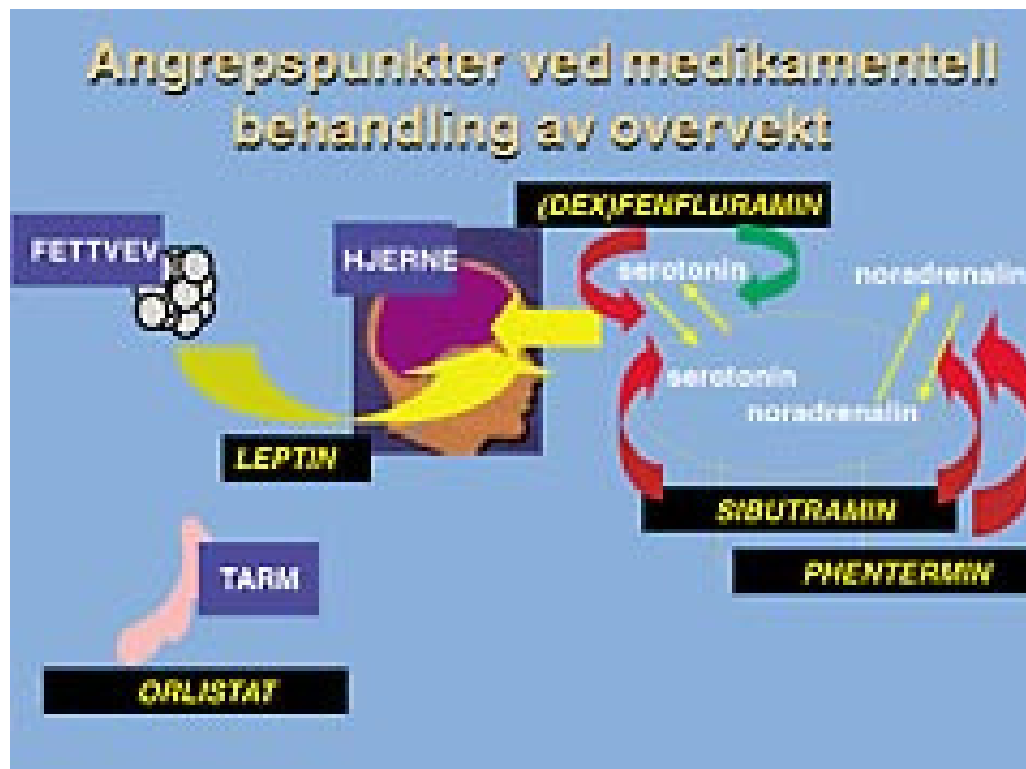
I Norge er det fra Nord-Trøndelags-undersøkelsen rapportert en økning i prevalensen av fedme hos personer over 20 år fra midten av 1980-årene til midten av 1990-årene fra 7,5 % til 14 % hos menn og fra 13 % til 17,8 % hos kvinner (5). Data fra Statens helseundersøkelser, som regelmessig undersøker alle 40 – 42-åringer, viser samme

utviklingstrekk i alle norske fylker (6). I tillegg til økt kroppsmasse og økt total fettmengde ser det ut til at fettets lokalisering spiller en viktig rolle som risikofaktor for diabetes og hjerte- og karsykdom. Abdominal fedme, målt som midjeomkrets eller midje-hofte-ratio, er ofte en del av et metabolsk risikosyndrom, sammen med bl.a. insulinresistens, hypertensjon, høyt triglyseridnivå og lavt HDL-kolesterolnivå (tab 2).

Vi vil i denne artikkelen gi en oversikt over nyere medikamentelle behandlingsprinsipper for overvekt og fedme. For at leseren skal kunne forstå bakgrunnen for disse prinsippene, omtaler vi patofysiologi ved overvekt og fedme først.

Patofysiologi og risikofaktorer

Familiestudier, tvillingstudier og adopsjonsstudier tyder på at arvelige faktorer kan forklare omkring halvparten av variasjonen i overvekt og fedme i befolkningen (7). Barn i tiårsalderen som har fete foreldre, har mer enn dobbelt så høy risiko for fedme i voksen alder, selv om barnet selv er normalvektig (8). Man kjenner i dag til et lite antall monogene former for fedme, som blant annet skyldes mutasjoner i genene for leptin, leptinreseptor, melanocortin-4-reseptor og prohormonkonvertase (7). Totalt utgjør disse arvelige formene en forsvinnende liten andel hos dem som rammes av overvekt og fedme. De vanlige formene for overvekt og fedme skyldes polygen arv kombinert med miljøfaktorer, hvor de aktuelle genene i dag for en stor del er ukjente. Noen kandidatgener hvor polymorfismer har vist assosiasjon til overvekt, er genene for beta-3-reseptor, beta-2-reseptor, uncoupling protein (UCP) 2 og 3, peroxisom proliferator aktivator-reseptor (PPAR) gamma og tumornekrosefaktor alfa (7).



Figur 1 Figuren viser virkningsmekanismene for noen av medikamentene som er omtalt. Leptin virker på hypothalamus og øker metthetsfølelsen og muligens også energiforbruket. Dexfenfluramin og fenfluramin øker frigjøringen (grønn pil) og hemmer reopptaket (rød pil) av

serotonin. Phentermin hemmer reopptaket av noradrenalin, mens sibutramin hemmer reopptaket av både serotonin og noradrenalin. Orlistat hemmer nedbrytningen av triglyserider i tarmen

Mens genetiske forhold ofte danner bakgrunnen for overvekt eller fedme hos ett enkelt individ, er miljøfaktorer høyst sannsynlig årsak til den nærmest epidemiske økningen i fedme i de fleste verdensdeler over en relativ kort tidsperiode. WHO's ekspertgruppe mener at den grunnleggende årsaken er kombinasjonen av lite fysisk aktivitet og et kosthold med for høyt fettinnhold og/eller for høy energitetthet (1). Kostregistreringer viser stort sett en reduksjon i fettinntaket i de fleste vestlige befolkninger gjennom de siste årene, allikevel øker gjennomsnittsvekten. Flere forfattere har forklart dette paradokset ved å påpeke at alle metoder som brukes til å registrere kosten hos individer er subjektive. Nesten alle, og spesielt overvektige eller fete personer, underrapporterer energiinntaket (9), og det er gjerne de "ekstra" matvarene som blir underregistrert, slik som snacks, kaker, alkohol osv. (10). Nyere data har vist at økt energitetthet (kJ/g matvarevekt) er forbundet med økt matinntak uavhengig av fettinnholdet (11). Energitettheten øker når fettinnholdet i kosten øker, men også ved et høyt sukkerinnhold. Neel var den første som foreslo at diabetes og insulinresistens med høy kapasitet til å lagre energi som fett har vært en evolusjonær fordel i perioder med lite mat (12). Hvis denne hypotesen er riktig, er jordens befolkning i dag spesielt utsatt for fedme når tilgangen på mat nærmest er ubegrenset, energitettheten høy og fysisk aktivitet er unødvendig for å utføre daglige gjøremål.

De fleste epidemiologiske studier viser et J-formet forhold mellom kroppsvekt og dødelighet. Det er ikke fordi lav kroppsvekt i seg selv er usunt, men først og fremst fordi sykdommer som forårsaker vekttap kan forbli udiagnostisert i mange år og bidra til den økte dødelighet ved lav kroppsvekt. Dette er tilfellet både når det gjelder kreft, kronisk lunge- eller hjertesykdom, alkoholisme og depresjon (13).

Hovedårsaken til den økte dødelighet på grunn av fedme er hjerte- og karsykdommer. Fedme, særlig abdominal fedme, øker risikoen for hjerte- og karsykdom ved å øke forekomsten av type 2-diabetes og en rekke risikofaktorer som ofte forekommer samtidig i det metabolske risikosyndrom. Abdominal fedme og insulinresistens er nært assosierte fenomener. Det er foreløpig uklart om den ene av de to forstyrrelsene er årsak til den andre og til hele det metabolske syndrom, eller om andre faktorer ligger til grunn. Økning i kroppsvekten i voksen alder er assosiert med aterosklerotiske forandringer i arteria carotis, påvist ved ultralyd, og økt sykkelighet og dødelighet av hjerte- og karsykdommer (14, 15).

I tillegg til den økte kardiovaskulære risiko øker fedme risikoen for visse former for kreft, søvnapné, infertilitet, gallestein, osteoartrose, urinsyregikt og andre plager fra muskel- og skjelettsystemet (1). Fedme ser ut til å beskytte mot osteoporose og premenopausal brystkreft, men disse sykdommene bidrar bare i beskjeden grad til dødelighet i befolkningen (13).

Selv om det ikke foreligger kontrollerte forsøk som kan vise til reduksjon i dødelighet ved vektreduksjon, har epidemiologiske og kliniske undersøkelser bekreftet at frivillig vektnedgang reduserer risikoen for sykkelighet og muligens dødelighet (16 – 19), dog er det siste omstridt (20). Den svenske SOS (Swedish Obesity Subjects)-studien er en kontrollert, men ikke randomisert, sammenlikning av kirurgisk og ikke-kirurgisk behandling av fedme. Så langt (etter åtte år) er forekomsten av type 2-diabetes redusert til en femdel i gruppen som har fått redusert vekten med 17 % etter kirurgisk behandling, sammenliknet med kontrollgruppen, som har hatt nærmest uforandret vekt

(21). Den samme studien har vist at vektreduksjon øker livskvaliteten betraktelig og reduserer antall sykmeldingsdager og behovet for uførepensjon (22, 23). Kirurgi er likevel en omstridt behandling som nesten ikke praktiseres i vårt land, bl.a. på grunn av frykten for bivirkninger på lang sikt.

Behandlingsprinsipper

For å redusere vekten må energiinntaket reduseres eller energiforbruket økes. For de fleste er en reduksjon i energiinntaket nødvendig for å redusere vekten. Økt fysisk aktivitet alene er ikke nok (6). I stedet for å legge hovedvekt på vektreduksjon som mål for behandlingen har flere forfattere foreslått å se på vektreduksjon som et middel til å oppnå ”god metabolsk helse” (metabolic fitness). God metabolsk helse defineres som fravær av risikofaktorer assosiert med overvekt, som hyperglykemi, insulinresistens, hypertensjon og dyslipidemi. Disse forfatterne mener at ved å se på vektreduksjon ikke som et mål, men som et middel til å oppnå bedre helse, øker man sjansene for å lykkes i behandlingen.

Det har vist seg gunstig å skille mellom en vektreduksjonsfase, hvor mange ulike behandlingsformer har vist seg å kunne redusere vekten med 5 – 15 % over 3 – 12 måneder, og en vektstabiliseringsfase. For å nå målet anbefales moderat eller sterkt energireduert kost i vektreduksjonsfasen (6). I vedlikeholdsfasen er fettreduert kosthold og regelmessig fysisk aktivitet hjørnesteinene i behandlingen (6). Vektreduksjon utover 5 – 15 % bør ikke tilstrebes før den nye vekten har stabilisert seg. Slik vektreduksjon er ofte tilstrekkelig til å gi betydelig bedring av risikofaktorer og symptomer (16).

Flesteparten av dem som reduserer vekten i kliniske behandlingsopplegg, er tilbake på omtrent den samme vekten innen fem år. Det skyldes delvis at svært robuste og sammensatte prosesser i sentralnervesystemet vedlikeholder en (unormalt høy) kroppsvekt når den først er etablert (24). Fordi vektreduksjon alltid vil føre til en viss reduksjon i muskelmassen, reduseres samtidig hvilestoffskiftet og dermed energibehovet. En vektreduksjon på 10 kg reduserer hvilestoffskiftet med gjennomsnittlig 200 kcal (0,8 MJ). Derfor må en overvektig person alltid spise mindre enn før vektreduksjonen for å beholde den reduserte vekten. Det er mange behandlere og pasienter som ikke er forberedt på dette. Derfor har flere ekspertgrupper støttet tanken om at helseskadelig overvekt og fedme er en kronisk sykdom som trenger livslang behandling, på linje med de andre risikofaktorene for hjerte- og karsykdom (1, 17). Behandlingen baseres på endringer i kosthold og fysisk aktivitet. Fordi disse endringer er vanskelige å gjennomføre og vedlikeholde over lengre tid, kan sosial støtte, atferdsterapi og langvarig kontakt med behandlere være nødvendig. Noen av de mest vellykkede resultatene i fedmebehandling så man i en studie der man benyttet en kombinasjon av atferdsbehandling, ernæringsundervisning, matlaging, trening og samtalegrupper hos 68 personer med en gjennomsnittlig kroppsmasseindeks på 41 kg/m². Etter 10 – 12 år kunne man fortsatt følge 72 % av deltakerne, og disses vekt lå i gjennomsnitt 11 kg lavere enn ved start (25).

Medikamenter

Bruk av medikamentell vektreduserende behandling kan vurderes hos pasienter med betydelig overvekt eller fedme ($BMI \geq 28 - 30 \text{ kg/m}^2$) som har forsøkt å redusere fett- og energiinntaket og bruke 30 minutter daglig til fysisk aktivitet i minst ett år uten at det har hatt tilstrekkelig effekt (6). Ved en kroppsmasseindeks på $28 - 30 \text{ kg/m}^2$ bør man først og fremst rette behandlingen mot personer med fedmerelatert sykdom. Å starte medikamentell behandling hos eldre (> 65 år) frarådes vanligvis, både fordi den relative risikoen for sykdom relatert til fedme reduseres med alderen og fordi dokumentasjonen av slik behandling er svak i denne aldersgruppen.

Medikamenter mot overvekt og fedme reduserer inntak og/eller lagring av energi, øker energiforbruket eller hemmer matabsorpsjonen (tab 3). Energiinntaket hemmes ved å redusere matlysten eller øke metthetsfølelsen. Mange og sammensatte biologiske mekanismer regulerer kroppsvekten, og flere av medikamentene som har vist seg effektive, har ulike virkningsmekanismer og utbredte effekter i flere organer. I USA har Food and Drug Administration utarbeidet kriterier som bør oppfylles av medikamenter som skal brukes i behandlingen av overvekt (tab 4).

Tabell 3

Medikamenter for behandling av overvekt og fedme

Medikament	Virkningsmekanisme	Status
Fenfluramin	Hemmer reopptak og stimulerer frigjøring av serotonin	Trukket tilbake
Phentermin	Hemmer noradrenalinreopptak	Godkjent i noen land (bl.a. USA)
Dexfenfluramin	Hemmer reopptak og stimulerer frigjøring av serotonin	Trukket tilbake
Sibutramin	Hemmer serotonin- og noradrenalinreopptak	Godkjent i USA
Rekombinant leptin	Aktiverer leptinreseptor i hjernen og reduserer matinntaket	I fase II- og III-studier
Orlistat	Hemmer pankreatisk lipase	Godkjent bl.a. i Norge

Tabell 4

Food and Drug Administrations (FDA) kriterier for medikamenter til behandling av overvekt

Medikamentene skal:
- Ha en definert virkningsmekanisme
- Gi større effekt enn livsstiltak

- Gi reduksjon i kroppsvekt etter ett års behandling > 5 % bedre enn placebo
- Bedre fedmerelaterte sykdommer
- Bedre livskvalitet
- Ha god sikkerhet ved langtidsbruk

Bruk av medikamenter forventes ikke å kurere overvekt og fedme. Hensikten er å indusere eller fremskynde vektreduksjon og å hjelpe pasienten til å beholde vektreduksjon over tid. Erfaringene fra undersøkelser av medikamenter for overvekt kan være vanskelige å overføre til klinisk praksis, fordi de fleste deltakere vanligvis er kvinner og andelen forsøkspersoner som slutter med medikamentet i løpet av undersøkelsen er høy (opptil 40 %). Behovet for å redusere vekten er størst hos middelaldrende menn (6), først og fremst på grunn av at de har høyere risiko enn kvinner for hjerte- og karsykdommer.

Preparater som reduserer matinntaket

Amfetamin, benzfetamin, dietylpropion, phentermin og fenylpropanolamin øker noradrenalintransmisjonen, mens fenfluramin, dexfenfluramin, fluoksetin og sertralin øker serotonintransmisjonen. Bruk av preparatene fører til redusert matinntak og øker sannsynligvis også energiforbruket. Amfetamin og liknende preparater ble brukt som behandling for overvekt og fedme allerede for 50 år siden, men denne behandlingen ble forlatt på grunn av potensialet for avhengighet og misbruk. En metaanalyse av studier som inkluderte nesten 10 000 pasienter, viste at preparatene reduserte vekten med 0,2 kg/uke mer enn placebo ved oppfølging i opptil 20 uker (26).

I 1992 rapporterte Weintraub en placebokontrollert, randomisert studie av effekten av kombinasjonen fenfluramin og phentermin. Medikamentene gav en vedvarende vektreduksjon hos overvektige og fete personer som ble fulgt i flere år (27). Bruk av dexfenfluramin (en mer potent isomer av fenfluramin) i kombinasjon med phentermin (Fen-Phen) eksploderte i USA mellom 1992 og 1997, selv om kombinasjonen aldri ble offentlig godkjent og til tross for tidlige rapporter om lungehypertensjon (28). I september 1997 ble dexfenfluramin og fenfluramin trukket tilbake av produsenten på bakgrunn av flere uavhengige rapporter om hjerteklafforandringer assosiert med medikamentene, spesielt i kombinasjon med phentermin (29). Det er fremdeles ikke avklart om sammenhengen er kausal eller hva som er de patofysiologiske mekanismene.

Nylig er sibutramin, en serotonin- og noradrenalinreopptakshemmer, godkjent i USA og noen andre land for vektreduksjon (30). Den anbefalte daglige dose er 10 – 15 mg. Preparatet reduserer vekten ved å øke mettheten og dempe sulten og ved å øke energiforbruket. Det aktiverer det sympatiske nervesystemet og fører til økning i puls, blodtrykk og plasmanivå av katekolaminer. Forsøkspersoner som reduserte vekten ved hjelp av sibutramin, fikk en mindre reduksjon i det totale energiforbruket sammenliknet med placebogruppen, til tross for større vektreduksjon (31). Etter 8 – 12 ukers behandling var gjennomsnittlig vektreduksjonen hos dem som fikk sibutramin 5 – 9,5 % av kroppsvekten, sammenliknet med 1 – 4% hos dem som fikk placebo (32). Vektnedgangen stabiliserer seg etter seks måneder.

Omtrent 10 % av pasientene responderer ikke med en reduksjon på minst 1 % i kroppsvekten etter fire uker. Når denne gruppen ekskluderes fra analysene som ikke-respondere, kan resten av pasientene forventes å redusere vekten med 7,7 kg i gjennomsnitt (30). Reduksjon i triglyseridnivå, total- og LDL-kolesterolnivå og midje-hofte-ratio er rapportert ved behandling med sibutramin sammenliknet med placebo som et resultat av vektreduksjonen (30). Langtidsstudier av sibutramin pågår. Medikamentet bør ikke brukes av personer som tar antidepressiver, litium eller monoaminoksidasehemmere.

Medikamenter som reduserer matabsorpsjonen

Orlistat er et derivat av lipstatin, som produseres av mikroorganismen *Streptomyces toxytricini*. Lipstatin ble oppdaget etter at forskere i det farmasøytiske firmaet Hoffmann-La Roche undersøkte 1 200 jordbakterier for pancreaslipasehemmere (33). Orlistat hemmer bindingen mellom pancreaslipase og fett i fordøyelseskanalen. Over 95 % av lipaseaktiviteten hemmes, noe som fører til omkring 30 % reduksjon i fettabsorpsjon. Orlistat absorberes ikke og har ingen effekt på fordøyelseshormoner. Effekten er doserelatert opp til 360 mg daglig, og den anbefalte dosen er 120 mg tre ganger daglig til måltidene. Stoffet har ingen virkning hvis måltidet ikke inneholder fett.

Kliniske studier har vist at toleransen overfor preparatet reduseres med økende fettinntak, og derfor må fettinntaket være omkring 30 % av energiinntaket eller lavere. Vanlige bivirkninger som fettsøling, flatulens med utflod, fet avføring, økt avføring og fekal inkontinens er et naturlig resultat av fettmalabsorpsjonen. Disse minsker hvis fettinntaket reduseres og ved bruk av preparatet over lengre tid, muligens fordi brukerne lærer hvilke matvarer de må unngå (34). I studier gjort ved sykehusklinikker er andelen av deltakere som slutter med orlistat på grunn av gastrointestinalt ubehag liten (< 6 % i det første året og < 2 % i det andre året). Beskjedne reduksjoner i nivåene av fettløselige vitaminer innenfor normalområdet er vanlig, og kan motvirkes av vitamintilskudd. Imidlertid vil tilskudd ikke kunne kompensere for tap av fettløselige karotenoider fra frukt og grønnsaker.

Resultatene av fem randomiserte, placebokontrollerte studier viser en vektreduksjon på omkring 9 % i orlistatgruppen, mot 5,8 % i placebogruppen etter ett år (35). Av orlistatbehandlede pasienter var det 42 % som reduserte kroppsvekten med mer enn 10 %, mot 23 % av placebobehandlede pasienter. Orlistat reduserte LDL-kolesterolnivået mer enn placebo (10,0 % mot 2,5 %). Reduksjon av LDL-kolesterolnivå er også sett hos personer med hyperlipidemi som var oppfordret til å holde stabil vekt (36), og ser således ut til å være uavhengig av vektreduksjon. Det kan skyldes redusert kolesterolabsorpsjon (35). I denne siste studien fant man også en viss blodtryksreduksjon ved orlistatbehandling.

Pasienter med type 2-diabetes får ved vektreduksjon en bedret blodsukkerkontroll, og i en placebokontrollert studie med orlistat fant man at en vektreduksjon på 5 – 10 kg reduserte Hb A1c med omkring ett prosentpoeng, mens Hb A1c ble redusert med nær to prosentpoeng hos dem som gikk ned mer enn 10 kg i vekt (37). Effekten på blodsukkerkontrollen var like god enten vekttapet ble oppnådd med orlistat eller ved hjelp av energirestriksjon alene. Den medikamentinduserte vektreduksjonen var noe mindre hos diabetikere enn man har sett hos andre grupper overvektige og fete.

I to studier har man undersøkt effekten av orlistat på vedlikehold av vekten etter reduksjon (38, 39). I European Multicentre Orlistat-studien ble 688 menn og kvinner med BMI på 28 – 47 kg/m² satt på energireduert diett (600 kcal (2,5 MJ) mindre daglig enn det beregnede behovet) og deretter randomisert til orlistat eller placebo i ett år. Etter ett år ble deltakerne randomisert på nytt til orlistat eller placebo i ett år, men energiinntaket ble da liberalisert. Vel 60 % av deltakerne fullførte hele studien. Etter det første året hadde orlistatgruppen redusert vekten med 4 kg (4 % av kroppsvekten) mer enn placebogruppen, og hoveddelen av vektreduksjonen ble sett innen 24 – 36 uker etter start av behandling. Etter det andre året var forskjellen mellom gruppene mindre, delvis fordi høyere energiinntak var tillatt.

I den andre studien gav Hill og medarbeidere (39) orlistat i tre doser eller placebo til fete personer som først hadde redusert vekten med ≥ 8 % ved hjelp av diett. Etter ett år hadde 48 % av deltakerne som fikk den høyeste orlistatdosen (360 mg/d) gått opp ≤ 25 % i vekt, mot 30 % av dem som fikk placebo. Årsaken til at resultatene ikke er enda bedre, er muligens at pasienter på orlistat klarer å overvinne de gastrointestinelle bivirkningene ved fettinntak eller kompensere med større karbohydratinntak (40). Det finnes foreløpig ikke studier som dokumenterer langtidseffekter av orlistat utover to år.

Leptin

Oppdagelsen av fettvevshormonet leptin for fem år siden har økt vår viten om mekanismene som regulerer kroppsvekten betydelig, men det er fortsatt uklart hvilken rolle leptinet spiller for opprettholdelsen av normal kroppsvekt og utvikling av fedme hos mennesker. Mens det er beskrevet en håndfull individer på verdensbasis som er massivt fete på grunn av manglende leptin eller ikke-fungerende leptinreseptor, finnes slike forstyrrelser ikke ved de vanlige former for overvekt og fedme (41). Likevel kan enkelte tidlige forsøk på mennesker tyde på at behandling med rekombinant leptin reduserer kroppsvekten. Nylig ble det publisert en dosetitreringsstudie fra USA, gjennomført hos 54 normalvektige og 73 overvektige personer (42). Man fant at leptin reduserte kroppsvekten på en doseavhengig måte ved behandling av overvektige over 24 uker, fra gjennomsnittlig 0,7 kg med den laveste dosen til 7,1 kg med den høyeste. Responser varierte imidlertid betydelig mellom de enkelte forsøksdeltakerne, og et betydelig antall fikk lokalreaksjoner på injeksjonsstedet ved bruk av de høyeste dosene. Det er for tidlig å vurdere om leptin eller leptinanaloger får en plass i behandlingen av overvekt og fedme.

Praktisk anvendelse av medikamenter

Erfaringene tyder på at omtrent 30 % av pasienter behandlet med medikamenter for overvekt og fedme vil kunne opprettholde en 10 % reduksjon i vekten etter behandling i ett år. Denne gruppen viser vanligvis minst 5 % reduksjon i kroppsvekten etter 12 uker. Behandling utover 12 uker vurderes hos personer som får en 5 % reduksjon i vekten i løpet av 12 ukers behandling (43). Medikamentet bør vanligvis ikke brukes lenger enn 12 uker av gruppen som ikke responderer på behandlingen. Medikamentene bør ikke brukes av barn og gravide og ikke utover den maksimale perioden som er godkjent av myndighetene.

Konklusjon

Behandling av helseskadelig overvekt og fedme krever forståelse fra både pasient og lege for at sykdommen er kronisk, og at vektreduksjon er vanskelig å opprettholde over lengre tid. En reduksjon på 5 – 15 % av kroppsvekten bør tilstrebes hos pasienter med sykdommer som er forårsaket av fedme. Når diett, økt fysisk aktivitet og atferdsterapi ikke gir vedvarende eller tilstrekkelige resultater, kan medikamentbruk vurderes. Eksisterende medikamenter har kun en moderat effekt på kroppsvekten og må ikke forventes å kurere fedme. De kan være en hjelp ved livsstilsendringer og til å beholde vektreduksjon over tid. Sikkerheten ved bruk av disse medikamentene i mer enn to år er ikke etablert.

LITTERATUR

1. World Health Organization. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 3 – 5 June 1997. Genève: WHO, 1997.
2. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1996.
3. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation Group. Definition, diagnoses and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabetic Med* 1998; 15: 534 – 53.
4. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Med* 1997; 14 (suppl 5): S1 – 85.
5. Midthjell K, Krüger Ø, Holmen J, Tverdal A, Claudi T, Bjørndal A et al. Rapid changes in the prevalence of obesity and known diabetes in an adult Norwegian population. The Nord-Trøndelag Health Surveys: 1984 – 1986 and 1995 – 1997. *Diabetes Care* 1999; 22: 1813 – 20.
6. Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet. Vekt og helse. Oslo: Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet, 2000.
7. Comuzzie AG, Allison DB. The search for human obesity genes. *Science* 1998; 280: 1374 – 7.
8. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 869 – 73.
9. Goldberg TR, Black AE, Jebb SA, Cole TJ, Murgatroyd PR, Coward WA et al. Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45: 569 – 81.

10. Heitmann BL, Lissner L. Dietary underreporting by obese individuals – is it specific or non-specific? *BMJ* 1995; 311: 986 – 9.
11. Rolls BJ, Bell EA, Castellanos VH, Chow M, Pelkman CL, Thorwart ML. Energy density but not fat content of foods affected energy intake in lean and obese women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 863 – 71.
12. Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by "progress". *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353 – 62.
13. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999; 341: 427 – 34.
14. Stevens J, Tyroler HA, Cai J, Paton CC, Folsom AR, Tell GS et al. Body weight change and carotid artery wall thickness. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 563 – 73.
15. Rosengren A, Wedel H, Wilhelmsen L. Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heart disease and mortality. *Eur Heart J* 1999; 20: 269 – 77.
16. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 397 – 415.
17. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1855 – 67.
18. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women: risk within the "normal" weight range. *JAMA* 1995; 273: 461 – 5.
19. Williamson DR, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40 – 64 years. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1128 – 41 (Erratum *Am J Epidemiol* 1995; 142: 369).
20. Sørensen TIA. Does sustained weight loss lead to decreased morbidity and mortality? Perhaps not! Abstract 39. *Int J Obes* 1999; 23 (suppl 5): S20.
21. Sjöström L. Debate: does sustained weight loss lead to decreased morbidity and mortality? Pro. Abstract 38. *Int J Obes* 1999; 23 (suppl 5): S20.
22. Karlsson J, Sullivan M, Sjöström L. Swedish Obese Subjects (SOS) – an intervention study of obesity. Four-year follow-up of weight loss and quality of life. Abstract 424. *Int J Obes* 1997; 21 (suppl 2): S122.
23. Narbo K, Ågren G, Jonsson E, Larsson B, Näslund I, Sjöström L et al. Sick-leave and disability pension before and after treatment of obesity. Abstract 50. *Int J Obes* 1997; 21 (suppl 2): S24.
24. Levin BE, Routh VH. Role of the brain in energy balance and obesity. *Am J Physiol* 1996; 271: R491-R500.

25. Bjørvell H, Rössner S. A ten-year follow-up of weight change in severely obese subjects treated in a combined behavioural modification programme. *Int J Obes* 1992; 16: 623 – 5.
26. Scoville B. Review of amphetamine-like drugs by the Food and Drug Administration. I: Bray GA, red. *Obesity in perspective*, Fogarty International Center Series on Preventive Medicine. Washington, D.C.: US government printing office, 1976: 75 – 708.
27. Weintraub M. Long-term weight control study: conclusions. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 642 – 6.
28. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335: 609 – 16.
29. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337: 581 – 8.
30. Lean MEJ. Sibutramine: a review of clinical efficacy. *Int J Obesity* 1997; 21 (suppl 1): S30 – 6.
31. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1180 – 6.
32. McNeely W, Goa KL. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998; 56: 1093 – 124.
33. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obesity* 1997; 21 (suppl 3): S12 – 23.
34. Van Gaal LF, Broom JI, Enzi G, Toplak H. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 123 – 32.
35. Zavoral JH. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. *J Hypertens* 1998; 16: 2013 – 7.
36. Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, Ose L, Moccetti T, Schouten JA et al. The effect of gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 405 – 10.
37. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1288 – 94.
38. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HPF et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167 – 73.
39. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, Fujioka K, O'Neil PM, Smith DK et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1108 – 16.

40. Halsted CH. Is blockade of pancreatic lipase the answer? *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1059 – 60.
41. Reseland JE, Hollung K, Drevon CA. Leptin – fettvevshormon med mange funksjoner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 2024 – 7.
42. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. A randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282: 1568 – 75.
43. A report of the Royal College of Physicians. Clinical management of overweight and obese patients with particular reference to the use of drugs. London: Royal College of Physicians, 1998.
-

Publisert: 30. juni 2000. *Tidsskr Nor Legeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 11. juli 2026.