

Oleszczuk Rafal, Kozińska Iga, Gras-Ozimek Jordi, Kozińska Urszula, Oleszczuk Anna. Semaglutide for the treatment of obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(8):1111-1123. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.08.095>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.08.095>  
<https://zenodo.org/record/7021400>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.08.2022. Revised: 07.08.2022. Accepted: 25.08.2022.

## Semaglutide for the treatment of obesity

### Zastosowanie semaglutyny w leczeniu otyłości

Rafał Oleszczuk, Medical University of Lublin, ORCID: 0000-0001-5690-1973,  
rafal.ole@gmail.com

Iga Kozińska, Medical University of Lublin, ORCID 0000-0001-5891-2211,  
kozinskaiga95@gmail.com

Jordi Gras-Ozimek, Private Medical Practice, Aleja Wilanowska 93/8, 02-765 Warszawa,  
ORCID: 0000-0003-4589-9796, jordigrasozimek@gmail.com

Urszula Kozińska, Private Medical Practice, Gen.J.Skrzyneckiego 4, 35-607 Rzeszów,  
ORCID: 0000-0002-4718-2986, u.kozinska@gmail.com

Anna Oleszczuk, Medical University of Lublin, ORCID 0000-0002-5133-572X,  
ania.maria128@gmail.com

## SUMMARY

### Introduction and purpose

Due to the growing tendency to diagnose obesity in patients, scientists are trying to find drugs that facilitate weight reduction.

An example of such a formulation is the GLP-1 analogue semaglutide. The following article is an analysis of the current knowledge on the effectiveness and safety of obesity treatment with semaglutide based on available publications in Pubmed and Google Scholar databases.

#### State of knowledge

The main mechanism of semaglutide is based on a stimulation of insulin secretion from pancreatic beta cells, and inhibition of glucagon from alpha cells, inhibition of hepatic gluconeogenesis, and reduction of energy consumption with minimal impact on energy expenditure. In clinical trials, it showed the best results compared to placebo and other drugs used in weight reduction. Participants treated with semaglutide achieved a reduction in waist circumference, improvements in blood pressure parameters, HbA1c levels, total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, and CRP protein, and increased HDL cholesterol levels. Semaglutide is well tolerated by patients, and its main side effects come from the gastrointestinal tract, including nausea, emesis, diarrhea.

#### Summary

The analysis of the latest publications and meta-analyses of the literature shows that the use of semaglutide is safe and effective in the treatment of obesity. The positive effect of semaglutide on weight reduction also contributes to the reduction of the risk of cardiovascular events and other obesity-related complications. It is also well tolerated by patients, which translates into possible longer use, and weekly subcutaneous injections are not burdensome for patients.

Key words: semaglutide; obesity; GLP-1 analogue; overweight

## **WSTĘP**

Otyłość to choroba przewlekła cechująca się nadmiernym i nieprawidłowym nagromadzeniem tłuszczu w organizmie. Dla standardowej populacji otyłość rozpoznaje się, gdy BMI wynosi  $>30\text{kg/m}^2$  [1].

Z powodu tendencji wzrostowych do jej diagnozowania, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznała otyłość i nadwagę za epidemię XXI wieku [2,37]. Raporty WHO donoszą, że w 2016 roku wśród osób powyżej 18 roku życia, aż 39% mężczyzn i 39% kobiet populacji

światowej miało nadwagę lub otyłość [38]. Co więcej, odsetek osób dorosłych z otyłością wzrósł niemal trzykrotnie od roku 1975 do 2016 roku, zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn [39,40]. Aktualne wyniki polskich statystyk dotyczące otyłości i nadwagi w polskim społeczeństwie prowadzonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia są lepsze niż światowe. W 2016 roku w Polsce wśród osób dorosłych, na otyłość chorowało 25% mężczyzn i 23% kobiet (otyłość: BMI >30kg/m<sup>2</sup>), natomiast nadwaga dotyczyła 68% mężczyzn i 53% kobiet (nadwaga BMI >25 kg/m<sup>2</sup>) [41]. Jednak szacuje się, iż otyłość w 2030 roku może dotyczyć 37% mężczyzn i 31,4 % kobiet w Polsce [42].

Otyłość wiąże się z szerokimi i licznymi powikłaniami, m.in. zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, zespołem metabolicznym, cukrzycą typu 2, nowotworami, jak również cięższym przebiegiem COVID-19 [3,4]. W odpowiedzi na rosnący problem dla zdrowia publicznego, naukowcy zaczęli prace nad znalezieniem farmakologicznego sposobu na zredukowanie otyłości wśród chorych. Jednym z leków ułatwiających utratę masy ciała jest semaglutyd, analog receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Docelowo semaglutyd miał znaleźć zastosowanie w leczeniu cukrzycy, jednak jego dodatkowe działanie tzn. wydłużanie okresów sytości, tłumienie apetytu i zmniejszenie spożycia kalorii, przyczyniły się do zatwierdzenia przez Amerykańskie Stowarzyszenie ds. Żywności i Leków (FDA) do utraty wagi u pacjentów bez cukrzycy [5,6]. Zainteresowanie semaglutydem w ostatnim czasie obserwowane jest również w Polsce, według Ministerstwa Zdrowia, w ciągu dwóch lat zaobserwowano dziesięciokrotny wzrost sprzedaży tego leku, co jest wynikiem jego zastosowania nie tylko w leczeniu cukrzycy, ale również w otyłości [44].

Poniższy artykuł stanowi analizę aktualnej wiedzy medycznej dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia otyłości przy pomocy semaglutylu w oparciu o dostępne publikacje, wychodząc naprzeciw rosnącemu zainteresowaniu w tym zakresie. W celu wyszukania najnowszych doniesień w literaturze wykorzystano słowa kluczowe: semaglutyd, otyłość, analog GLP-1, nadwaga - w bazach Pubmed oraz Google Scholar.

## **MECHANIZM DZIAŁANIA SEMAGLUTYDU**

Analogi GLP-1 to jedna z najnowszych grup leków hipoglikemizujących na rynku farmaceutycznym zatwierdzonych do leczenia otyłości, choć o ich właściwościach obniżających łaknienie wiadomo było od końca lat 90. [7]. Badania na gryzoniach

opublikowane w 1996 r. wykazały, że wstrzyknięcie GLP-1 do komórek mózgowych miało wyraźny wpływ na przyjmowanie przez nie pokarmu zarówno na czczo, jak i w późniejszym czasie po posiłku. Dodatkowo, publikacja z 1995 r. wykazała, że model nowotworu u gryzoni, który wytwarzał glukagon i GLP-1, był powiązany z ciężką anoreksją [11].

Pierwszą substancją przepisywaną przez lekarzy w celu leczenia otyłości z tej grupy leków był liraglutyd stosowany podskórnie. Charakteryzuje się on krótkim okresem półtrwania (11-15 godzin), co zmusza chorych do codziennego przyjmowania [8,9]. Udałe próby kliniczne liraglutylem doprowadziły do wzrostu zainteresowania terapiami opartymi na GLP-1, dlatego skupiono się na poprawie wygody i wynalezieniu nowego, skutecznego analogu GLP-1, który można podawać raz w tygodniu [11].

Najnowszy preparat – semaglutyd, pozbawiony jest tej niepożądanego cechy, ponieważ jego okres półtrwania wynosi 183 godziny, co pozwala chorym na przyjmowanie leku raz w tygodniu [10]. Semaglutyd podawany podskórnie wydalany jest przez nerki, natomiast podawany doustnie częściowo wydalany jest wraz z kałem [9].

GLP-1 skutecznie zmniejsza apetyt i przyjmowanie energii, na czym opierają swoje działanie analogi GLP-1 [5]. Głównym mechanizmem działania semaglutylu opiera się na silnym stymulowaniu wydzielania insuliny z komórek beta trzustki, a hamowaniu glukagonu z komórek alfa. Oba procesy powodują zmniejszenie glikemii na czczo oraz po posiłku. Sprzyjającym czynnikiem redukcji masy ciała przez przyjmujących semaglutyd pacjentów jest również hamowanie glukoneogenezy w wątrobie [9]. Dodatkowo, semaglutyd powoduje utratę masy ciała poprzez zmniejszenie spożycia energii przy minimalnym wpływie na wydatkowanie energii [26,32]. Początkowo twierdzono, że semaglutyd spowalnia opróżnianie żołądka, wywołując m.in. uczucie pełności, jednak badania wykazały, że ma on zwykle minimalny wpływ na opróżnianie żołądka [24]. Wszystkie te efekty stosowania analogu GLP-1 przyczyniają się do redukcji masy ciała [9].

## **SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA SEMAGLUTYDU**

Semaglutyd poddawany był badaniom klinicznym, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa jego działania redukującego masę ciała. Przykładami oryginalnych, randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych są SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes), PIONEER (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment) i STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity).

W programie badań klinicznych SUSTAIN, który badał bezpieczeństwo i skuteczność podskórnego semaglutynu, udowodniono przewagę semaglutynu nad placebo w redukcji masy ciała badanych osób oraz dodatkowo w zmniejszaniu stężenia hemoglobiny A1c, markeru służącego do kontroli cukrzycy (HbA1c). Autorzy badania doszli do tożsamyh wniosków porównując efekty stosowania semaglutynu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi rezultatami leków przeciwcukrzycowych m.in. insuliną glargine, sitagliptyną, eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu (ER), dulaglutidem, kanagliflozyną, i liraglutidem.

Kluczową obserwacją w badaniu SUSTAIN 10 było potwierdzenie większej efektywności w redukcji masy ciała u pacjentów przyjmujących semaglutynę względem liraglutynu, niż liraglutynę. Średnia utrata masy ciała wynosiła w przypadku semaglutynu -5.8kg, a liraglutynu -1.9kg. Dodatkowo, pacjenci przyjmujący semaglutynę lepiej oceniali ogólny poziom satysfakcji z leczenia semaglutynem, w porównaniu do pacjentów stosujących liraglutynę [7,20,33,34].

Kolejnym programem badań klinicznych był PIONEER, który skupiał się na uzyskaniu danych dotyczących kontroli glikemii i utraty wagi u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych doustnym semaglutynem. W tym badaniu wielokrotnie wykazano, że spadek zarówno HbA1c, jak i masy ciała był znacznie większy w przypadku doustnego semaglutynu w porównaniu z placebo [20,36].

W badaniu PIONEER 6 autorzy stwierdzili zmniejszenie masy ciała o 4,8% początkowej masy (-4,2 kg w wartości bezwzględnej) pod koniec badania (190 tygodni) w porównaniu z - 0,8 kg z placebo) [29,30]. Ważną obserwacją, było potwierdzenie poprawy kontroli glikemii i utratę masy ciała po podaniu doustnym semaglutynu jako drugiego leku do monoterapii metforminą [35]. Zaobserwowano również inne pozytywne skutki, takie jak zmniejszenie obwodu talii i BMI pacjentów. To badanie również wykazało (podobnie do SUSTAIN), że chorzy przyjmujący semaglutynę doustnie mają zwiększone prawdopodobieństwo utraty masy ciała o 5% lub więcej i 10% lub więcej w porównaniu z liraglutynem [20].

Najnowszym programem badań klinicznych mającym na celu zbadanie skuteczności podskórnego semaglutynu był program STEP. Głównym założeniem programu była ocena skuteczności semaglutynu jako leku wyłącznie obniżającego masę ciała. Uczestników rekrutowano na podstawie BMI, z wyłączeniem osób z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, z wyjątkiem STEP 2, który nie wykluczał chorych z cukrzycą typu 2. Dawka eksperymentalna

podana podczas badania wynosiła 2,4 mg, podawana podskórnie raz w tygodniu. Wyniki pierwszych czterech etapów badania wykazały, że semaglutyd jest lepszy w redukcji masy ciała w porównaniu z placebo. Znacząco więcej uczestników w grupie semaglutylu niż w grupie placebo osiągnęło redukcję o  $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$  i  $\geq 15\%$ . Całkowicie 32,0% uczestników leczonych semaglutylem straciło 20% lub więcej wyjściowej masy ciała, w porównaniu z zaledwie 1,7% grupy placebo. Uczestnicy leczeni semaglutylem, w porównaniu z placebo, osiągnęli większe zmniejszenie obwodu talii, poprawę parametrów ciśnienia krwi, stężenia hemoglobiny A1c, stężenia glukozy we krwi na czczo, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, trójglicerydów i białka c-reaktywnego, oraz wzrostu stężenia cholesterolu HDL [25,26].

W badaniu STEP 3 podjęto próbę porównania efektów przyjmowania semaglutylu oraz wykonywania aktywności fizycznej w ilości 200 minut/tydzień z placebo. Ostatecznie uczestnicy przyjmujący właściwy preparat, stracili średnio 16,0% początkowej masy ciała w 68. tygodniu, w porównaniu z utratą 5,7% początkowej masy przy stosowaniu placebo [26,28].

Arastu i wsp. poddali metaanalizie najnowsze badania dot. redukcji masy ciała za pomocą semaglutylu. Według badaczy średnia różnica masy u chorych przed i po rozpoczęciu terapii wynosiła -11,62 kg, a wartość BMI obniża się średnio o 4,33 kg / m<sup>2</sup>. Dodatkowo stosowanie preparatu przyczynia się do zmniejszenia u pacjentów obwodu talii średnio o 9,16 cm. Finalnie badanie potwierdza skuteczność w zmniejszaniu masy ciała w stosunku do placebo [8].

Warto zwrócić uwagę na różnice w efekcie redukcji masy ciała u chorych leczonych różnymi preparatami stosowanymi docelowo w tym celu. Semaglutyd ma najlepszy efekt utraty masy ciała w zestawieniu z innymi lekami zwalczającymi otyłość. Literatura donosi o jego skuteczności na poziomie 15%, porównując to do 9% fenterminy/topiramatu, czy 8% utraty masy ciała przy stosowaniu liraglutylu, orlistatu lub bupropionu. Najmniejszym efekt – 6% - zaobserwowany został u pacjentów stosujących połączenie bupropion-naltrexon [4].

## **BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA SEMAGLUTYDU**

Literatura donosi, że semaglutyd jest dobrze tolerowany przez chorych, a jego główne działania niepożądane pochodzą z układu pokarmowego m.in. nudności, wymioty, biegunka [15]. W porównaniu z placebo, podskórny semaglutyd przez 30 tygodni wywoływał nudności u 11,4 do 20% pacjentów (placebo 3,3–8%), wymioty u 4 do 11,5% (placebo 2–3%) i biegunkę u 4,5 do 11,3 % (placebo 1,5–6%). Warto jednak zaznaczyć, że wyżej wymienione skutki są najczęstszym powodem odstawienia terapii przez chorych [7]. W celu ich zminimalizowania,

chorym zaleca się stopniowe zwiększanie dawki, zwolnienie tempa przyjmowania pokarmów oraz unikania pokarmów wysokotłuszczowych [16]. Skuteczna jest również terapia przeciwwymiotna, lecz nie jest ona zalecana z powodu nieznanych długofalowych skutków [17].

Równie często pacjenci leczeni semaglutydem zgłaszali bóle głowy, zapalenie nosogardzieli, zakażenie wirusem grypy i zwiększone stężenie lipazy trzustkowej. Natomiast w badaniach krwi szczególną uwagę zwracało zwiększone stężenie amylazy podczas leczenia semaglutydem [9].

Jednym z poważniejszych powikłań stosowania semaglutydu może być ryzyko powstawania kamieni żółciowych i objawów ze strony pęcherzyka żółciowego – kolki żółciowej [7,18].

Znanym działaniem niepożądanym stosowania analogów GLP-1, w tym semaglutydu, jest zwiększenie częstości akcji serca. W badaniu zaobserwowano wzrost częstości akcji serca skorygowany względem placebo o 2,75 uderzeń na minutę (bpm) dla semaglutydu 0,5 mg i 3,2 uderzeń na minutę dla dawki 1,0 mg. Wydaje się, iż wzrost o takie średnie wartości nie powinien być istotny klinicznie [19].

Wcześniejsze doniesienia kojarzyły analogi GLP-1 z zapaleniem oraz rakiem trzustki. Jednak aktualny stan wiedzy oceniony przez FDA i EMA zaprzecza temu związkowi [7]. Również rak tarczycy z komórek C, który występuje u gryzoni leczonych analogami GLP-1, nie jest wymieniany u ludzi [9].

Ponieważ terapia semaglutydem pierwotnie była stosowana w leczeniu cukrzycy typu 2, mogą pojawić się obawy, czy stosowanie leków przeciwcukrzycowych w leczeniu otyłości zwiększy ryzyko hipoglikemii u osób z otyłością, ale bez cukrzycy. Należy pamiętać, że działanie GLP-1 jest zależne od stężenia glukozy, które jest obniżane tylko wtedy a jej poziom we krwi jest obniżany przez GLP-1 tylko wtedy, gdy stężenie jest powyżej poziomu na czczo. Efekt ten przekłada się na niskie ryzyko hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych tym lekiem [21].

## **PODEJMOWANIE DECYZJI O LECZENIU**

Obecnie farmakoterapię zaleca się jako uzupełnienie modyfikacji stylu życia u osób z BMI co najmniej 30 kg/m<sup>2</sup> lub co najmniej 27 kg/m<sup>2</sup> z chorobami współistniejącymi. Osiągnięcie utraty masy ciała o 5–15% może obniżyć ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, zapobiec

nieprawidłowej tolerancji glukozy, obniżyć cholesterol i triglicerydy i nadciśnienie tętnicze. Dlatego zaleca się, aby docelowa utrata masy ciała była określona na podstawie indywidualnych potrzeb pacjenta. Literatura jednoznacznie potwierdza, że dodanie semaglutynu do modyfikacji stylu życia może pomóc pacjentom w osiągnięciu celów w zakresie odchudzania, zmniejszając w ten sposób ryzyko powikłań związanych z otyłością [22].

Lii i wsp. w swoim badaniu dokonali porównania i analizy opłacalności sześciu farmakoterapii (orlistat, fentermina, fentermina/topiramata, lorkaseryna, liraglutyd i semaglutyd) oraz intensywnej interwencji w styl życia u pacjentów z lekką otyłością. Według autorów semaglutyd stał się najskuteczniejszą strategią redukcji masy ciała w 3- i 5-letnim oknie czasowym. Jednak z uwagi na wysoki koszt terapii, wskazano fenterminę (aktualnie niedostępny w Polsce) jako najlepszy długofalowy wybór dla pacjentów, z uwagi na stosunek kosztów do rezultatów, pomimo jego gorszych efektów terapeutycznych od semaglutynu [31].

Podjęcie decyzji dotyczących wyboru leku w celu leczenia otyłości może opierać się również na różnych głównych mechanizmach ich działania np. poprzez tłumienie apetytu lub hamowanie wchłaniania tłuszczu. Semaglutyd może być odpowiedni, w porównaniu z innymi dostępnymi terapiami, jeśli pacjenci wykazują objawy, takie jak wczesny głód lub brak sytości [23].

Wątpliwości może budzić droga podawania leku w leczeniu otyłości u chorych, z uwagi na indywidualne i zróżnicowane preferencje oraz wygodę.

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt iż, w badaniu PIONEER stwierdzono, że dawka 14 mg semaglutynu doustnie spowodowała utratę masy ciała o 2,3 kg, podczas gdy 0,5 mg i 1,0 mg semaglutynu podskórnego wiązały się odpowiednio z redukcją o 3,73 kg i 4,53 kg [20].

Ostatecznie podejmując wybór semaglutynu, należy pamiętać, że jest on przeciwwskazany u osób z nadwrażliwością na ten preparat oraz u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Przy włączeniu semaglutynu choremu z retinopatią cukrzycową, stosującego insulinoterapię, wymagana jest konsultacja okulisty, ponieważ środek ten może nasilać patologiczne zmiany w obrębie siatkówki i pogorszenie widzenia [43].

W momencie pisania poniższej pracy, we wskazaniach charakterystyki produktu leczniczego dostępnych w Polsce leków zawierających semaglutynę wymienia się wyłącznie niedostatecznie



kontrolowaną cukrzycę typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym - w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, do stosowania wyłącznie u dorosłych [45].

W związku z tym brak jest nie tylko wskazania zgodnego z CHPL, ale również refundacji w leczeniu otyłości, co może stanowić obawy lekarzy do przepisywania preparatu "off label".

## **WNIOSKI**

Rosnący problem otyłości jest wyzwaniem dla współczesnej medycyny i stanowi istotny problem zdrowia publicznego na całym świecie. Prognozy dotyczące występowania otyłości i nadwagi w społeczeństwie są niekorzystne.

Analiza najnowszych publikacji i metanaliz literatury wskazuje, że stosowanie semaglutynu jest bezpieczne i skuteczne w leczeniu otyłości.

Obecnie semaglutyn wykazuje najlepsze efekty terapeutyczne w leczeniu otyłości u chorych, w porównaniu do innych obecnych dotychczas stosowanych preparatów. Pozytywny wpływ semaglutynu na redukcję masy ciała, naturalnie przyczynia się również do obniżenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i innych powikłań wynikających z otyłości. Jest również dobrze tolerowany przez pacjentów, co przekłada się na możliwe dłuższe jego stosowanie, a cotygodniowe iniekcje podskórne są mało uciążliwe dla chorych. Na dzień dzisiejszy wysokie koszty leczenia i brak wskazań do refundacji w leczeniu otyłości stanowią przeszkodę w powszechnym stosowaniu. Skuteczność, bezpieczeństwo i korzystny profil działań niepożądanych są silnym argumentem za zwiększeniem dostępności leku, uznania otyłości za wskazanie do stosowania w ulotce charakterystyki produktu leczniczego i refundacji w leczeniu otyłości. Wymagane są dalsze prace skupiające się na trwałości efektów leczenia.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. WHO. Obesity and overweight. 2021, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (dostęp: 21.08.22)
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al.: Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014;384(9945):766-81.

3. Dietz W, Santos-Burgoa C.: Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity (Silver Spring)*, 2020;28(6):1005
4. Aaseth J, Ellefsen S, Alehagen U, et al.: Diets and drugs for weight loss and health in obesity - An update. *Biomed Pharmacother*,2021;140:111789.
5. Ard J, Fitch A, Fruh S, et al.: Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv Ther*, 2021;38(6):2821–39.
6. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management. First Since 2014. 2021, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014> (dostęp 21.08.22)
7. Smits MM, Van Raalte DH.: Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021;12:645563.
8. Arastu N, Cummins O, Uribe W, et al.: Efficacy of subcutaneous semaglutide compared to placebo for weight loss in obese, non-diabetic adults: a systematic review & meta-analysis. *Int J Clin Pharm*, 2022.
9. Christou GA, Katsiki N, Blundell J, et al.: Semaglutide as a promising antiobesity drug. *Obes Rev*, 2019;20(6):805-815.
10. Lau J, Bloch P, Schäffer L, et al.: Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem*, 2015;58(18):7370-7380.
11. Knudsen LB, Lau J.: The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019;10:155.
12. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al.: Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*, 2018;392(10148):637-649.
13. Lingvay I, Desouza CV, Lalic KS, et al.: A 26-Week Randomized Controlled Trial of Semaglutide Once Daily Versus Liraglutide and Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Suboptimally Controlled on Diet and Exercise With or Without Metformin. *Diabetes Care*,2018;41(9):1926-1937.
14. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al.: STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*,2021;384(11):989-1002.

15. Tan X, Cao X, Zhou M, et al.: Efficacy and safety of once-weekly semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017 ;26(9):1083-1089.
16. Shomali M.: Optimizing the Care of Patients With Type 2 Diabetes Using Incretin-Based Therapy: Focus on GLP-1 Receptor Agonists. *Clin Diabetes*, 2014 ;32(1):32-43.
17. Ellero C, Han J, Bhavsar S, et al.: Prophylactic use of anti-emetic medications reduced nausea and vomiting associated with exenatide treatment: a retrospective analysis of an open-label, parallel-group, single-dose study in healthy subjects. *Diabet Med*, 2010;27(10):1168-73.
18. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, et al.: Cholelithiasis in patients treated with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020;161:108087.
19. Seufert, J., et al.: P2857 Increase in pulse rate with semaglutide did not result in increased adverse cardiac events in subjects with type 2 diabetes in the SUSTAIN 6 cardiovascular outcomes trial. *European Heart Journal* 39.suppl\_1, 2018; ehy565-P2857.
20. Singh G, Krauthamer M, Bjalme-Evans M.: Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med*, 2022 ;70(1):5-13.
21. Waldrop G, Zhong J, et al.: Incretin-based therapy in type 2 diabetes: An evidence based systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2018 Jan;32(1):113-122. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.08.018.
22. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al.: American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*, 2016;22 Suppl 3:1-203. doi: 10.4158/EP161365.GL.
23. Bersoux S, Byun TH, Chaliki SS, Poole KG. Pharmacotherapy for obesity: What you need to know. *Cleve Clin J Med*, 2017;84(12):951-958. doi: 10.3949/ccjm.84a.16094.
24. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, et al.: The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab*, 2021;23(3):754-762. doi: 10.1111/dom.14280.
25. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al.: Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*, 2021; 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.

26. Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends Cardiovasc Med*, 2021; S1050-1738(21)00158-4. doi: 10.1016/j.tcm.2021.12.008.
27. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al.: Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2021 ;397(10278):971-984. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
28. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al.: Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2021;325(14):1403-1413. doi: 10.1001/jama.2021.1831.
29. Lazzaroni E, Ben Nasr M, Loretelli C, et al.: Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. *Pharmacol Res*, 2021;171:105782. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105782.
30. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al.: PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*,2019;381(9):841-851.
31. Lee M, Lauren BN, Zhan T, et al.: The cost-effectiveness of pharmacotherapy and lifestyle intervention in the treatment of obesity. *Obes Sci Pract*, 2019;6(2):162-170.
32. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, 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):1242-1251. doi: 10.1111/dom.12932
33. Goldenberg RM, Steen O. Semaglutide: Review and Place in Therapy for Adults With Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*, 2019 ;43(2):136-145. doi: 10.1016/j.cjcd.2018.05.008.
34. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, et al.: Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*, 2020 Apr;46(2):100-109. doi: 10.1016/j.diabet.2019.101117.
35. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al.: PIONEER 8 Investigators. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care*,2019 ;42(12):2262-2271.

36. Thethi TK, Pratley R, Meier JJ.: Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. *Diabetes Obes Metab*, 2020 ;22(8):1263-1277.
37. Mizgier M, Jarzabek-Bielecka G, Jakubek E, Jeszka J. Zachowania zdrowotne dziewcząt w wieku prokreacyjnym a profilaktyka otyłości, zaburzeń płodności i powikłań położniczych – doniesienie wstępne. *Piel Pol*, 2016;4(62):524–528. DOI: <http://dx.doi.org/10.20883/pielpol.2016.53>
38. WHO. Overweight and obesity. 2018. [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/) (dostęp: 21.08.22)
39. WHO. Prevalence of obesity among adults, BMI  $\geq$  30, crude Estimates by WHO region. 2018. <http://apps.who.int/gho/data/view.main.BMI30CREGv?lang=en> (dostęp: 21.08.22)
40. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, et al.: The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019; 7: 231-240.
41. Narodowy Fundusz Zdrowia. Prezentacja raportu „Cukier, otyłość – konsekwencje”. 2019. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/prezentacja-raportu-cukier-otylosc-konsekwencje,7296.html> (dostęp 21.08.22)
42. Krzysztozek J, Wierzejska E, Zielińska A. Obesity. An analysis of epidemiological and prognostic research. *Arch Med Sci*, 2015 ;11(1):24-33. doi: 10.5114/aoms.2013.37343.
43. Honigberg MC, Chang LS, McGuire DK, et al.: Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol*, 2020;5(10):1182-1190.
44. Oficjalny profil Ministerstwa Zdrowia na Twitterze. [https://twitter.com/MZ\\_GOV\\_PL/status/1560303201831817222?ref\\_src=twsrc%5Etfw](https://twitter.com/MZ_GOV_PL/status/1560303201831817222?ref_src=twsrc%5Etfw) (dostęp 21.08.22)
45. Charakterystyka produktu leczniczego Ozempic. [https://leki.urpl.gov.pl/files/49\\_Ozempic.pdf](https://leki.urpl.gov.pl/files/49_Ozempic.pdf) (dostęp 21.08.22)