

59. srečanje mladih raziskovalcev Slovenije 2025

SEMAGLUTID V TABLETAH KOT ZDRAVILO ZA DEBELOST PRI ODRASLIH

Raziskovalna naloga

Raziskovalno področje: Farmacija, medicina ali zdravstvo

Šola: II. gimnazija Maribor

Avtor: Neža Kuhar

Mentorji: Helena Bajec, prof. in

doc. dr. Mitja Krajnc, dr. med., spec. interne medicine

Maribor, 2025

Kazalo vsebine

| | |
|--|-----------|
| Kazalo vsebine | 1 |
| Kazalo slik, tabel in grafov | 2 |
| Uporabljene kratice | 3 |
| Povzetek/Abstract | 4 |
| Zahvala | 5 |
| 1. UVOD | 3 |
| 2. TEORETIČNO OZADJE | 6 |
| 2.1. Debelost kot zdravstveni problem | 7 |
| 2.1.1. Opredelitev debelosti | 7 |
| 2.1.2. Vzroki in posledice debelosti | 8 |
| 2.1.3. Zdravljenje debelosti | 12 |
| 2.2. Semaglutid | 14 |
| 3. NAMEN, CILJI IN HIPOTEZE..... | 18 |
| 3. METODOLOGIJA DELA | 21 |
| 3.1. Zasnova raziskave in potek dela | 21 |
| 3.2. Etični vidiki | 23 |
| 3.3. Statistična analiza podatkov..... | 23 |
| 4. REZULTATI | 24 |
| 4.1. Preiskovanci, ki so po enem letu prejeli tablete semaglutida 14 mg dnevno..... | 24 |
| 4.2. Preiskovanci, ki po enem letu niso prejeli tablet semaglutida 14 mg dnevno..... | 28 |
| 5. RAZPRAVA, INTERPRETACIJA REZULTATOV..... | 29 |
| 6. ZAKLJUČEK | 34 |
| PRILOGE | 35 |
| Priloga A..... | 35 |
| Priloga B..... | 35 |
| Priloga C..... | 36 |
| Priloga D..... | 37 |
| DRUŽBENA ODGOVORNOST..... | 38 |
| SEZNAM VIROV IN LITERATURE..... | 39 |

Kazalo slik, tabel in grafov

SLIKE

| | |
|--|----|
| Slika 1. Pomembnejši zapleti, povezani z debelostjo..... | 11 |
|--|----|

TABELE

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Kategorije stanja prehranjenosti po SZO za odraslo belopolto populacijo glede na ITM | 8 |
| Tabela 2. Vzroki in dejavniki, ki povzročajo in prispevajo k debelosti..... | 10 |
| Tabela 3. Cilji zdravljenja glede na stanja, povezana z debelostjo..... | 13 |
| Tabela 4. Demografske in klinične značilnosti udeleženih v raziskavi pred začetkom zdravljenja debelosti s semaglutidom v obliki tablet..... | 24 |
| Tabela 5. Spremembe v vrednostih spremenljivk med kontrolo po enem letu in pred pričetkom zdravljenja. | 25 |
| Tabela 6. Neželeni dogodki, o katerih so poročali preiskovanci ob kontroli. Resni neželeni učinki so opredeljeni z definicijo EMA. | 28 |

GRAFI

| | |
|---|----|
| Graf 1. Porazdelitev preiskovancev po kategorijah izgube telesne mase..... | 26 |
| Graf 2. Delež udeležencev po kategorijah ITM pred zdravljenjem in po zdravljenju..... | 27 |
| Graf 3. Število preiskovancev glede na relativno izgubo telesne mase v % | 37 |

Uporabljene kratice

| | |
|---------|--|
| EMA | Evropska agencija za zdravila (angl. European Medicines Agency) |
| EOSS | Edmontonski sistem stadijev debelosti (angl. Edmonton Obesity Staging System) |
| GIP | Glukozi odvisni inzulinotropni peptid (angl. Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide) |
| GLP-1 | Glukagonu podoben peptid-1 (angl. Glucagon-Like Peptide-1) |
| ITM/BMI | Indeks telesne mase / Body Mass Index |
| PO | Per os / Peroralno zaužitje zdravila (pripravek zdravila v tableti) |
| SC | Subkutano / Podkožno injiciranje (angl. Subcutaneously) (podkožna injekcija) |
| SD | Standardni odklon (angl. Standard Deviation) |
| SZO | Svetovna zdravstvena organizacija |
| UKC | Univerzitetni klinični center |

Povzetek/Abstract

Debelost je zdravstveni problem, s katerim se spopadamo po vsem svetu, zanjo so na voljo učinkovita in varna zdravila, med njimi je tudi semaglutid v obliki podkožnih injekcij. V retrospektivni študiji smo pri 93 debelih odraslih na podlagi prejetih podatkov, pridobljenih v dveh specialističnih endokrinoloških ambulantah, želeli ugotoviti, ali je zdravljenje s semaglutidom v tabletah v odmerku 14 mg dnevno po enem letu povezano s spremembo telesne mase, indeksom telesne mase (ITM), obsegom pasu, vrednostjo krvnega tlaka, srčne frekvence in ocene po EOSS. Zanimala nas je tudi varnost. 12 % preiskovancev je zaradi neželene učinke opustilo zaradi neželene učinke. Pri preostalih preiskovancih je izhodiščna telesna masa znašala 105±18 kg, ITM 35±6 kg/m², obseg pasu 113±13 cm, ocena po EOSS 2±1. Povprečna telesna masa se je do zaključka 1 leto trajajoče študije znižala za 5,7 % (5,9 kg), ITM za 2 enoti. Ugotovili smo še višjo srčno frekvenco (za 1/min) in nižjo oceno po EOSS (-0,1). 52 % je imelo za ≥5 % nižjo maso. Neželene učinke so bili najpogosteje blagi in prebavni, resnih ni utrpel nihče. Glede na rezultate dosedanjih raziskav je zdravljenje varno in po učinkovitosti primerljivo s starejšimi, v poštev pa bi prišlo predvsem pri odklanjanju ali nedostopnosti injekcijske terapije ali v začetnem obdobju zdravljenja s semaglutidom.

Ključne besede: debelost, semaglutid, zmanjšanje telesne mase, učinkovitost zdravljenja.

Obesity is a global health issue, and effective and safe medications are available to address it, including semaglutide in the form of subcutaneous injections. In a retrospective study of 93 obese adults, based on data obtained from two specialized endocrinology clinics, we aimed to determine whether treatment with oral semaglutide at a dose of 14 mg daily was associated with changes in body weight, body mass index (BMI), waist circumference, blood pressure, heart rate, and Edmonton Obesity Staging System (EOSS) score after one year. We also assessed its safety. A total of 12% of participants discontinued the medication due to adverse effects. Among the remaining participants, baseline body weight was 105±18 kg, BMI 35±6 kg/m², waist circumference 113±13 cm, and EOSS score 2±1. By the end of the one-year study, the average body weight decreased by 5.7% (5.9 kg), and BMI was reduced by 2 units. We observed an increased heart rate (+1 bpm) and a lower EOSS score (-0.1). A total of 52% of participants achieved a ≥5% reduction in body weight. Adverse effects were mostly mild and gastrointestinal, with no serious events reported. Based on existing research, the medication is considered safe and comparable in efficacy to older treatments. It may be particularly suitable for patients who refuse or lack access to injectable therapy or as an initial treatment phase with semaglutide.

Keywords: obesity, semaglutide, weight reduction, treatment effectiveness.

Zahvala

Radi bi se zahvalili obema mentorjema za usmerjanje tekom ustvarjanja raziskovalne naloge. Zahvaljujemo se za vso pomoč pri teoretičnem delu in iskanju literature, predvsem pa pri pridobivanju rezultatov, njihovi obdelavi in interpretaciji.

Poleg tega se zahvaljujemo družini in prijateljem za neskončno potrpežljivost, razumevanje in podporo, ki so omogočili, da je naloga uspešno zaključena.

Zahvaljujemo se tudi vsem, ki so se strinjali s sodelovanjem v raziskavi in tako omogočili dostop do podatkov, brez katerih naloga ne bi mogla nastati.

1. UVOD

Debelost je kronična, napredujoča bolezen, katere vzroki so različni, posledice pa so škodljivi učinki na zdravje; najpogosteje so to srčno-žilne bolezni in rak. Ukrepi, vezani na spremembo življenjskega sloga in vedenja, npr. spremembe prehrane, diete in telesna aktivnost, so pogosto nezadostni in neučinkoviti. V zadnjih letih se za zdravljenje debelosti uporabljajo učinkovita in varna zdravila, med njimi tudi semaglutid (1).

Ta učinkovina se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, vendar so raziskave pokazale, da ima tudi izrazit učinek na zmanjšanje telesne mase. Podkožni semaglutid, registriran za zdravljenje debelosti, omogoča povprečno izgubo telesne mase za približno 15% v obdobju 68 tednov, kar presega učinke drugih razpoložljivih zdravil (1).

Prav zaradi učinkovitosti podkožnega semaglutida povpraševanje po tem zdravilu narašča in presega razpoložljive zaloge, zato mnogi bolniki nimajo dostopa do tovrstnega zdravljenja. Peroralni semaglutid (Rybelsus), prav tako razvit za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, se v klinični praksi uporablja tudi za zdravljenje debelosti.

V naši nalogi smo na podlagi prejetih podatkov, izmerjenih v dveh specialističnih endokrinoloških ambulantah, želeli ugotoviti, ali je zdravljenje s peroralnim semaglutidom v odmerku 14 mg po enem letu povezano s spremembo telesne mase, indeksa telesne mase (ITM), obsega pasu, krvnega tlaka, srčne frekvence in ocene po Edmontonskem sistemu stadijev debelosti (EOSS). Prav tako nas je zanimala varnost zdravljenja in pojavnost neželenih učinkov.

Verjamemo, da bo raziskava prispevala k boljšemu razumevanju potenciala peroralnega semaglutida kot alternative podkožnim injekcijam in k oblikovanju smernic za njegovo uporabo pri obvladovanju in zdravljenju debelosti.

2. TEORETIČNO OZADJE

2.1. Debelost kot zdravstveni problem

Debelost je po vsem svetu v porastu, zaradi česar je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) razglasila globalno epidemijo debelosti. Na svetu je (merjeno na osnovi indeksa telesne mase (ITM)) debelih 13% odraslih (1), v Sloveniji pa je po podatkih iz leta 2020 med odraslimi med 25. in 74. letom približno 20 % ljudi debelih, 39 % pa ima čezmerno telesno maso. Višji delež debelosti je prisoten pri slovenskih moških, starejših in nižje izobraženih. Po statističnih regijah je debelosti najpogostejša v pomurski, podravski, posavski in zasavski regiji ter jugovzhodni Sloveniji. V naši državi nam še ni uspelo ublažiti trenda naraščanja debelosti pri odraslih. Gre torej za eno najpogostejših kroničnih bolezni (2).

Debelost je po svoji naravi kompleksno, heterogeno, kronično in napredujoče stanje ter je pomembno povezana z zdravjem, kakovostjo življenja in povečano smrtnostjo. Zanj je po opredelitvi SZO značilno nenormalno oz. čezmerno kopičenje maščevja v telesu do mere, ko lahko škoduje zdravju posameznika (1).

2.1.1. Opredelitev debelosti

Debelost najpogosteje definiramo na podlagi ITM vrednosti, ki se izračuna kot razmerje med telesno maso in kvadratom telesne višine. Ljudi z ITM vrednostjo med 25 in 29,9 kg/m² štejemo za prekomerno (čezmerno) težke, ljudi z ITM vrednostjo 30 ali več pa za debele. Določanje ITM je pomembno pri presejanju in preučevanju epidemiologije debelosti, pomembno se je zavedati njegovih pomankljivosti, tako npr. ne razlikuje med mišično in maščobno maso in sta lahko pri nadpovprečno mišičnih ljudeh telesna masa in posledično ITM višja na račun mišičnine, pri ljudeh z malo mišične mase pa je pomen maščevja podcenjen (1, 3).

$$ITM = \frac{\text{telesna masa (kg)}}{\text{telesna višina (m)}^2}$$

V tabeli 1 so navedene kategorije stanja prehranjenosti po SZO za odraslo populacijo belopoltih ljudi glede na ITM (3).

Tabela 1. Kategorije stanja prehranjenosti po SZO za odraslo belopolto populacijo glede na ITM (povzeto po 3).

| Vrednost ITM ($\frac{kg}{m^2}$) | Kategorija |
|-----------------------------------|--------------------------|
| do 18,4 | Podhranjenost |
| od 18,5 do 24,9 | Normalna prehranjenost |
| od 25,0 do 29,9 | Prekomerna prehranjenost |
| od 30,0 do 34,9 | debelost I. razreda |
| od 35,0 do 39,9 | debelost II. razreda |
| 40,0 ali več | debelost III. razreda |

Pri ljudeh s čezmerno telesno maso ali debelostjo se za dodatno oceno stanja prehranjenosti priporoča tudi meritev obsega pasu, ki je pomemben kazalec razporeditve telesnega maščevja, predvsem trebušne (centralne) debelosti: kopičenja maščevja na spodnjem delu trupa v podkožju, trebušnih organih in okoli njih, kar je pogostejše pri moških. Z vidika zdravja je škodljivo predvsem maščevje v notranjosti trebušne votline zaradi hormonskega delovanja. Trebušna (abdominalna) razporeditev maščevja je neodvisno od ITM povezana s srčno-žilnimi boleznimi in smrtnostjo. Pri belopolnih moških je za centralno debelost značilen obseg pasu, ki presega 102 cm, pri ženskah 88 cm, srčno-žilno tveganje pa se prične povečevati pri vrednostih 94 cm pri moških in 80 cm pri ženskah. Pri ITM nad 35 je merjenje obsega pasu manj pomembno, saj je praktično vedno prisotna centralna debelost (4). Pri natančnejšem opredeljevanju debelosti, npr. v študijske namene ali ob dvomu glede prisotnosti prekomerne količine maščevja, se določi še razmerje med obsegom pasu in obsegom bokov, razmerje med pasom in telesno višino ter določanje telesne sestave (5).

2.1.2. Vzroki in posledice debelosti

Kljub razlikam v dnevni vnosu kalorij in fizični aktivnosti uspe večina ljudi vzdrževati stabilno telesno maso, kar ni posledica zavestnega nadzora, ampak natančno koordinirane regulacije vnosa in porabe energije, tako da ne pride do presežka vnosa nad porabo kalorij, ki je osnova za porast telesne mase. Nadzor temelji na komunikaciji med signali iz perifernih organov in področja možganov, ki so vpleteni v uravnavanje energije, nagradne sisteme in

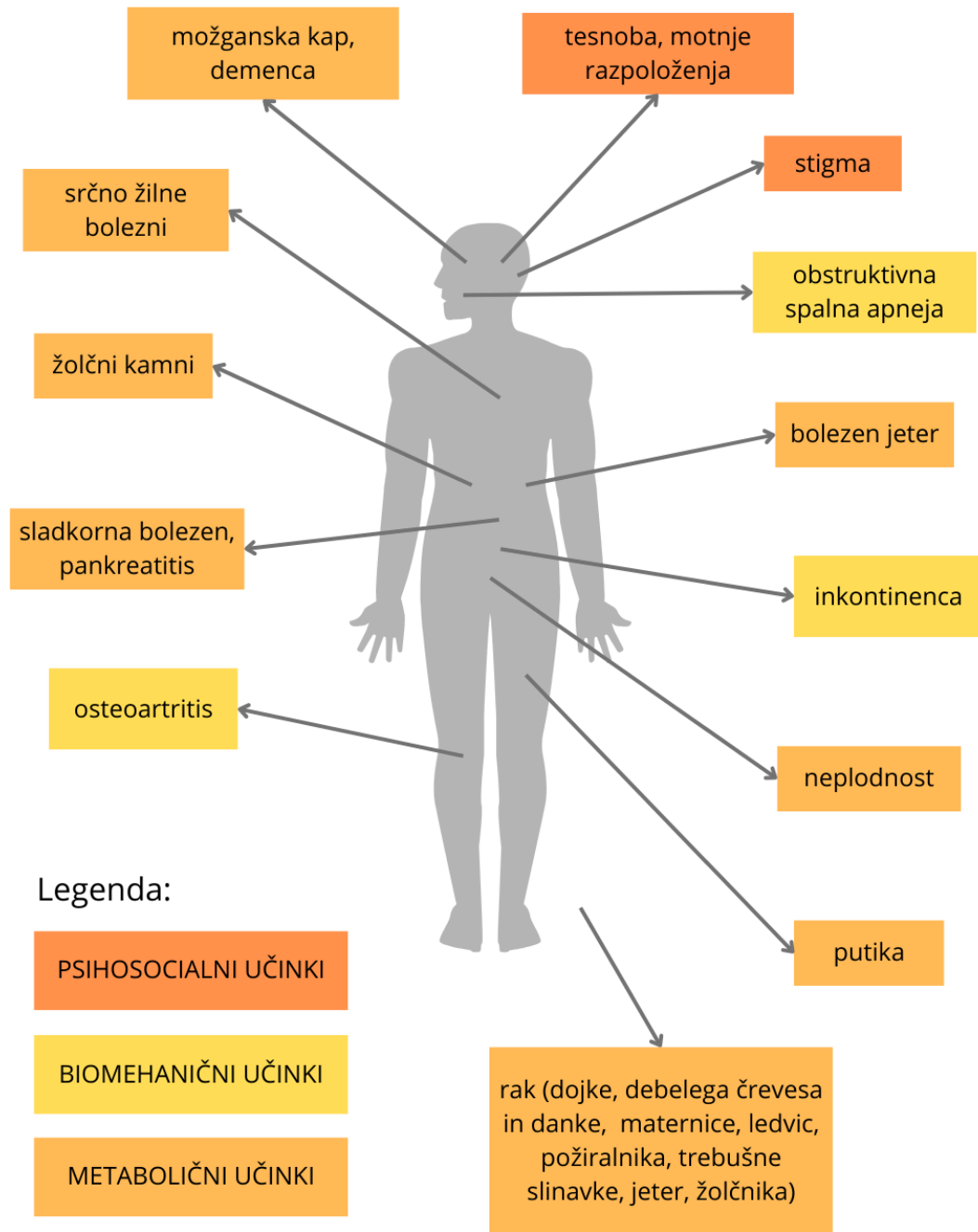
izvršne funkcije. Novejše študije kažejo, da poskusi znižanja telesne mase z zmanjšanjem vnosa hrane sprožijo številne nevroendokrine odzive oziroma interakcijo med živčnim in hormonskim sistemom, ki zaviraja hujšanje - takšni odzvivi so lahko manjše koncentracije hormona leptina, zmanjšanje porabe energije ter povečan tek z izrazitim občutkom lakote, zmanjšanim občutkom sitosti in hrepenenjem po hrani. Za povečanje pogostosti debelosti v zadnjih desetletjih je verjetno najbolj krivo okolje, v katerem so pomembni predvsem vsesplošna dostopnost, trženje in visoka energetska gostota hrane ter obdelava (ultraprocesiranje) hrane, po drugi strani pa zmanjšanje telesne aktivnosti ter sedeči življenjski slog (1). Vsi ljudje, ki so izpostavljeni k debelosti spodbujajočemu okolju, debelosti ne razvijejo, kar je v veliki meri odvisno od genetskega ozadja. S klasično, najpogostejšo obliko debelosti (angl. common obesity) je po genetskih študijah povezanih veliko število genov, delujočih predvsem v centralnem živčevju, pri čemer imajo posamezni geni le majhen vpliv na debelost, skupaj pa pomembno prispevajo k povečanju telesne mase. Genetske študije (6) kažejo, da so možgani ključen organ pri pojavu debelosti ter da je debelost heterogena bolezen, za katero obstajajo različni vzroki. Tako je debelost najpogosteje posledica spleta dejavnikov, na katere posameznik zavestno ne more odločilno vplivati. Ta spoznanja so ključna tudi za zmanjšanje stigme, povezane z debelostjo, ki prizadetim velikokrat povzroča dodatno trpljenje (6).

Med vzroki in dejavniki, ki povzročajo in prispevajo k debelosti, so najpomembnejši navedeni v tabeli 2. V sklopu obravnave osebe z debelostjo je potrebna ocena njihove morebitne prisotnosti.

Tabela 2. Vzroki in dejavniki, ki povzročajo in prispevajo k debelosti (povzeto po 5).

| Življenjski slog | Duševni | Zdravila | Hormonski | Hipotalamični | Monogeni ali sindromski |
|--------------------------------|--|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---|
| neustrezne diete | depresija | kortikosteroidi | zmanjšano delovanje ščitnice | različne okvare | značilen je zgodnji pojav v otroški dobi, povečan apetit, velika razlika telesne mase glede na ostale družinske člane |
| pomanjkanje telesne aktivnosti | kronični stres | nekateri antidepresivi | sindrom policističnih jajčnikov | tumorji v področju hipotalamusa | |
| sedeči življenjski slog | zloraba v otroštvu | zaviralci beta | pomanjkanje spolnih hormonov | / | Primeri: pomanjkanje MC4R, POMC ali leptina; sindrom Prader-Willi, Bardet-Biedl |
| dolgotrajno pomanjkanje spanja | motnje prehranjevanja, tudi prenajedanje | nekateri antipsihotiki | menopavza | | |
| izmensko delo | drugi psihološki dejavniki | nekatera zdravila proti bolečini | zmanjšano delovanje hipofize | | |
| pozno prehranjevanje | | inzulin | | | |
| kulturni dejavniki | nagradni, tolažilni učinek hrane | sulfonilsečnine | presežek kortizola | | |
| socioekonomski dejavniki | | | | | |

Slika 1 prikazuje pomembnejše zaplete, ki jih povezujemo z debelostjo. Ob tem je pomembno poudariti, da debelost pomembno vpliva tudi na kakovost življenja in smrtnost. Z naraščanjem ITM narašča tveganje zapletov (1, 5).



Slika 1. Pomembnejši zapleti, povezani z debelostjo (povzeto po 1, 5).

V sklopu zdravstvene obravnave debelosti moramo razen prehranskega statusa in telesne zmogljivosti individualno opredeliti z debelostjo povezane vzroke in dejavnike ter oceniti medicinske, funkcionalne in psihološke zaplete (5).

V praksi se za oceno stadija debelosti (stopnje, resnosti, napredovalosti zapletov) neodvisno od ITM pogosto uporablja sistem EOSS (The Edmonton Obesity Staging System). EOSS običajno vključuje različne stopnje debelosti in tveganje za razvoj povezanih bolezni, kot so sladkorna bolezen tipa 2, srčno-žilne bolezni, hipertenzija in druge zdravstvene težave, povezane z debelostjo. EOSS razvršča bolnike v pet stopenj (od 0 do 4) glede na njihovo zdravstveno stanje in tveganja. Na stopnji 0 ima oseba prekomerno telesno maso, vendar nima nobenih presnovnih ali fizičnih zapletov, v mejah normale so tudi vsi zdravstveni parametri (krvni tlak, raven glukoze in lipidov, ipd.). Na stopnji 1 so prisotni blagi dejavniki tveganja (rahlo zvišan tlak, blaga odpornost na inzulin, blage težave s sklepi, ipd.) za razvoj bolezni povezanih z debelostjo. Na stopnji 2 so že prisotne zmerne zdravstvene težave (merljive metabolične, fizične ali psihološke težave) povezane z debelostjo, na primer hipertenzija, sladkorna bolezen tipa 2, osteoartritis, ipd. Hude kronične bolezni, povezane z debelostjo (na primer napredovana sladkorna bolezen, srčno popuščanje, huda obstruktivna apneja v spanju, težka depresija) in funkcionalne omejitve, ki zahtevajo intenzivno medicinsko obravnavo, so značilne za stopnjo 3. Zadnja stopnja lestvice EOSS je stopnja 4. Takrat ima bolnik že življenjsko nevarne zdravstvene težave (na primer napredovano srčno popuščanje, končna faza ledvične bolezni, nepovratne težave z mobilnostjo). Višje kategorije po EOSS so neodvisno od ITM povezane z večjo smrtnostjo pri ljudeh z debelostjo (7).

2.1.3. Zdravljenje debelosti

Z zdravljenjem debelosti želimo predvsem izboljšati zdravje osebe, spremljanje telesne mase pa nam služi kot nadomestni kazalec za spremljanje učinkovitosti zdravljenja. Za pomembno se šteje izguba vsaj 5 % telesne mase, izguba 15 % telesne mase pa učinkovito izboljša večino zapletov in stanj, ki so povezana z debelostjo (1, 8).

V tabeli 3 je predstavljena ciljna izguba telesne mase pri posameznih stanjih, povezanih z debelostjo.

Tabela 3. Cilji zdravljenja glede na stanja, povezana z debelostjo (povzeto po 8).

| Diagnoza | Ciljna izguba telesne mase (%) | Pričakovani izid |
|-------------------------------------|--------------------------------|---|
| presnovni sindrom | 10 | preprečevanje sladkorne bolezni tipa 2 |
| sladkorna bolezen tipa 2 | 5 – 15 | zmanjšan odstotek glikiranega hemoglobina, manjša potreba po antidiabetičnih zdravilih, remisija sladkorne bolezni (če je bila ta kratkotrajna) |
| dislipidemija | 5 – 15 | znižanje ravni trigliceridov in holesterola LDL, zvišanje ravni holesterola HDL |
| hipertenzija | 5 – 15 | znižanje krvnega tlaka, manjša potreba po antihipertenzivnih zdravilih |
| nealkoholna zamaščenost jeter | 10 – 40 | zmanjšanje količine maščobe v jeternih celicah in vnetja |
| sindrom policističnih jajčnikov | 5 – 15 | ovulacija, zmanjšanje hirsutizma, znižana raven androgenih hormonov, povečana občutljivost za insulin |
| spalna apneja | 7 – 11 | znižanje indeksa apneja-hipopneja |
| astma | 7 – 8 | povečanje forsiranega izdihanega volumna v prvi sekundi (FEV ₁) |
| gastroezofagealna refluksna bolezen | 10 | izboljšanje simptomov |

Osnova zdravljenja debelosti je sprememba življenjskega sloga, kar je poudarjeno v vseh pomembnih strokovnih smernicah. Zraven prehranskih ukrepov spada v to skupino še redna telesna aktivnost, obvladovanje stresa in zagotavljanje ustrezne kakovosti spanja. Najbolj koristne so strukturirane, kombinirane strategije s pogostimi stiki z multidisciplinarno skupino sodelujočih strokovnjakov. Dolgoročno je sicer tudi pri intenzivnejšem nefarmakološkem zdravljenju učinkovitost slaba, s povprečno izgubo telesne mase za pribl. 4-9 % po enem letu in 1-3 % po 5-10 letih. Tako zgolj z ukrepi, vezanimi na prehrano in telesno aktivnost, večina ljudi z debelostjo ne doseže zadostne izgube telesne mase, še posebej ne dolgoročno. V primeru nezadostne učinkovitosti sprememb življenjskega sloga smernice v naslednji fazi obravnave priporočajo razmislek o zdravljenju z zdravili (farmakološkem zdravljenju) ali kirurškim posegom (bariatrično oz. metabolno/presnovno kirurgijo). Pri hudi debelosti se lahko že na začetku predlaga farmakološko ali kirurško zdravljenje v kombinaciji z ukrepi za spremembo življenjskega sloga.

V zadnjih desetletjih številna farmacevtska podjetja razvijajo zdravila za zdravljenje

debelosti, mnogo učinkovin ali njihovih kombinacij je v različnih fazah preizkušanja, tako da lahko v naslednjih letih pričakujemo še pomembne novosti na tem področju. Najpomembnejša zdravila, ki se po svetu trenutno uporabljajo za zdravljenje debelosti, so orlistat, kombinacija fentermina in topamirata, kombinacija naltreksona in bupropiona, liraglutid, semaglutid v injekcijski obliki ter tirzepatid. Uvedba je smiselna pri debelosti in prekomerni telesni masi z ITM vrednostjo višjo od 27, če so prisotna spremljajoča stanja (1, 8). V času pisanja naloge so v Sloveniji glede na uradno indikacijo na voljo za zdravljenje debelosti kombinacija naltreksona in bupropiona, liraglutid, semaglutid v injekcijski obliki in od letos tudi tirzepatid (9). Zdravila imajo raznolik mehanizem delovanja, različne okoliščine, ko določena zdravila niso dovoljena oz. priporočena, in raznovrstne neželene učinke, razlikujejo pa se tudi po učinkovitosti. Trenutno je glede na povprečno izgubo telesne mase najučinkovitejši tirzepatid, ki mu sledi semaglutid v obliki podkožne injekcije. Glede na kronično naravo debelosti bo večina ljudi po izgubi telesne mase potrebovala še dolgotrajno zdravljenje z zdravili (1, 8). Operativno zdravljenje debelosti (bariatrična ali presnovna/metabolna) kirurgija je po novejših priporočilih smiselna, kadar je ITM nad 30 kg/m^2 in je prisotna z zdravili neurejena sladkorna bolezen, in pri ITM nad 35 brez spremljajočih stanj, ko odziv na najboljše dostopno zdravljenje z zdravili ni zadosten. Najbolj priporočljiva posega sta želodčni obvod Roux-en-Y ali odstranitev dela želodca v obliki rokava. Bariatrični posegi so dolgoročno najučinkovitejša metoda izgube telesne mase in imajo tudi dokazane številne ugodne dolgotrajne učinke (10).

2. 2. Semaglutid

Agonisti receptorjev GLP-1 so peptidi (kratke verige aminokislin, ki so povezane s peptidnimi vezmi), ki posnemajo delovanje endogenega glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1, angl. glucagon-like peptide-1), pomembnega inkretinskega hormona. Inkretini so skupina peptidnih hormonov hormonskih celic prebavil, natančneje tankega črevesja, ki po hranjenju spodbujajo izločanje inzulina. Med njimi sta najpomembnejša GLP-1 in od glukoze odvisni inzulinotropni peptid (GIP). Odgovorni so za inkretinski učinek, za katerega je značilno večje izločanje inzulina iz celic β trebušne slinavke po peroralnem zaužitju glukoze (obroku) v primerjavi z venskim injiciranjem glukoze. Inkretini vplivajo na več kot 70 % celotnega izločanja inzulina iz trebušne slinavke pri posameznem obroku, zavirajo tudi izločanje glukagona. Zavirajo praznjenje želodca in z neposrednim učinkom v centralnem

živčevju, to je v središčih v hipotalamusu (majhen del možganov, ki se nahaja pod talamusom) z vplivom na specifične nevrone, ki spodbujajo sitost in zaviranjem nevronov, ki povečajo lakoto, povečajo občutek sitosti ter zmanjšajo občutek lakote, kar vodi do manjšega vnosa hranil. Centralni mehanizem je najpomembnejši pri izgubi telesne mase (11).

Semaglutid je umetni agonist receptorjev GLP-1 (GLP-1 RA). Posnema delovanje naravnega hormona, vendar ima zaradi modifikacij molekule izboljšano stabilnost in daljšo razpolovno dobo (približno 7 dni), kar omogoča manj pogosto odmerjanje (11). Semaglutid je aktivna učinkovina v zdravilih Ozempic in Rybelsus, ki se uporabljata pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2, zdravilo Wegovy pa je namenjeno zdravljenju debelosti in prekomerne telesne mase z ITM vrednostjo nad 27 ob prisotnosti spremljajočih bolezni, pri čemer je odmerek semaglutida v peresnikih Wegovy večji, do 2,4 mg tedensko (največji odmerek Ozempica je 1 mg tedensko). V Sloveniji Wegovy v lekarnah ni na voljo. Proizvajalec vseh oblik je dansko podjetje Novo Nordisk. Semaglutid v obliki za podkožno injiciranje enkrat tedensko (Ozempic) je bil v Evropski uniji odobren februarja 2018. Tablete semaglutida (Rybelsus), ki se jemljejo enkrat dnevno so bile v Evropski uniji odobrene aprila 2020. Semaglutid je edini GLP-1 RA, ki je na voljo v peroralni obliki (tabletah), kar predstavlja pomembno inovacijo v farmaciji in je koristno predvsem pri osebah, ki odklanjajo injekcijsko zdravljenje (9, 12).

Kot kažejo novejši podatki, predstavljajo GLP-1 RA, tudi semaglutid, eno pomembnejših odkritij v zgodovini medicine. Razen ugodnega učinka na krvni sladkor in telesno maso je njihova uporaba povezana z zmanjšanim tveganjem številnih drugih stanj, med njimi srčno-žilnih dogodkov, respiratornih stanj, demence, presnovnih jetrnih bolezni, ledvičnih bolezni, infekcijskih bolezni in tudi zmanjšanim tveganjem zlorabe psihoaktivnih snovi. Mnoge študije pri zdravljenih s semaglutidom so pokazale zmanjšanje smrtnosti. Ob tem je po drugi strani ob uporabi GLP-1 RA povečano tveganje gastrointestinalnih težav, nižjega krvnega tlaka, artroze in z zdravili povzročene vnetja trebušne slinavke (13).

Semaglutid v tabletah (Rybelsus) je trenutno namenjen zdravljenju odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih nefarmakološki ukrepi niso zadostni za ustrezno urejenost krvnega sladkorja. Na voljo so trije odmerki, in sicer 3, 7 in 14 mg, večanje odmerka se izvaja na štiri ali več tednov. Kot uvajalni odmerek je uporabljen odmerek 3 mg dnevno, ki nima zadostnega terapevtskega učinka, namenjen pa je omejevanju neželenih učinkov. V

terapevtske namene in kot vzdrževalno terapijo se glede na učinkovitost in neželene učinke uporabljata odmerka 7 in 14 mg. Njegova uporaba je odsvetovana pri napredovali ledvični okvari, tudi končni ledvični odpovedi, saj zdravilo pri tej skupini bolnikov ni bilo preizkušeno. Tableto je potrebno zaužiti enkrat dnevno, na tešče, navadno zjutraj, celo, z nekaj požirki vode (do 120 ml). Zaradi pomembnega vpliva na absorpcijo bolnik vsaj 30 minut po zaužitju tablete ne sme zaužiti hrane, pijače ali drugih peroralnih zdravil (14, 15). Učinkovitost in varnost peroralnega semaglutida pri ljudeh s sladkorno boleznijo tipa 2 so sistematično in obširno proučili v raziskavah PIONEER (16). Odmerek 14 mg Rybelsusa dnevno se šteje za primerljiv 0,5 mg Ozempica tedensko, pri čemer je po tabletah variabilnost absorpcije pomembno večja (16).

Najpogosteje prisotni neželeni učinki (tablet) semaglutida so prebavni: slabost, driska, bruhanje, občasnno zaprtje, pa tudi bolečine v zgornjem delu trebuha. Pogostost neželenih učinkov raste z večanjem odmerka. Večinoma so neželeni učinki blage do zmerne stopnje, prehodni in niso povezani s prekinitvijo zdravljenja. V raziskavah PIONEER (14-16) so bolniki prenehali z zdravljenjem v manj kot 15 %. Na osnovi podatkov preteklih študij je potrebna previdnost glede nekoliko povečanega tveganja za vnetje trebušne slinavke, pri glodalcih so ugotovili tudi večje tveganje za medularni karcinom ščitnice, zato je predpisovanje odsvetovano pri ljudeh z osebno ali družinsko anamnezo medularnega karcinoma ščitnice in pri bolnikih z multiplo endokrino neoplazijo tipa 2. Jemanje semaglutida je povezano z blagim znižanjem krvnega tlaka in povišanjem srčne frekvence, slednje se z vidika srčno-žilnih zapletov ni izkazalo za pomembno. Spremlja se tudi morebitna povezava semaglutida s hipoglikemijami (ki je pri ljudeh brez drugih zdravil za sladkorno bolezen malo verjetna), boleznimi žolčnega sistema, depresijo, samomorilnostjo (14-16).

Zaradi ugodnih učinkov peroralnega semaglutida na telesno maso se pričakuje, da bo v prihodnje registriran tudi za zdravljenje debelosti, objavljeni so bili že ugodni podatki glede učinkovitosti večjih odmerkov (25 in 50 mg dnevno), ki še niso v klinični uporabi (17). Učinkovitost podkožne injekcije semaglutida z namenom zmanjšanja telesne mase je dobro znana: po 68 tednih zdravljenja z odmerkom 2,4 mg tedensko je prišlo do povprečnega zmanjšanja telesne mase za 14,9 % (pri placebo za 12,4 %), več kot 86 % preiskovancev pa je

izgubilo najmanj 5 % telesne mase. Neželeni učinki so bili večinoma prebavni in blagi do zmerni, do prekinitve zdravljenja pa je prišlo pri 7 % zdravljenih s semaglutidom (18).

V Sloveniji je v času pisanja raziskovalne naloge dostopnost do zdravljenja z najučinkovitejšimi zdravili za debelost slaba: od najučinkovitejših zdravil Wegovy ni na voljo (9), Ozempic je zaradi vsesplošnega pomanjkanja in nezadostnih proizvodnih kapacitet težko in neredno dostopen (9, 19), pravkar na novo dostopen tirzepatid (Mounjaro) pa bo zaradi visoke cene in samoplačniškega režima dostopen le manjšemu deležu prebivalstva. Glede na dostopne podatke se nam torej ponuja možnost zdravljenja debelosti s semaglutidom v obliki tablet; s tem zdravilom imajo slovenski zdravniki že veliko izkušenj - semaglutid v obliki tablete je pri nas registriran zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. Pacienti, ki so se dobro poučili o sodobnih zdravilih, ki pomagajo pri hujšanju, po opažanjih somentorja mnogokrat sami predlagajo in prosijo za uvedbo tablet semaglutida z namenom zmanjšanja telesne mase. Ob tem je v literaturi zelo malo podatkov o učinkovitosti in varnosti manjših odmerkov peroralnega semaglutida do 14 mg, ki se uporabljajo pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2, na zdravljenju debelosti.

3. NAMEN, CILJI IN HIPOTEZE

Z raziskavo smo želeli dognati, ali so pri odraslih z debelostjo, ki prejemajo tablete semaglutida 14 mg dnevno za indikacijo debelosti, po enem letu zdravljenja prisotne spremembe telesne mase, indeksa telesne mase, obsega pasu, krvnega tlaka in srčne frekvence ter ocene zapletov debelosti po EOSS. Ugotoviti smo želeli, kateri neželeni učinki so bili v obdobju zdravljenja prisotni, njihovo stopnjo in tudi delež preiskovancev, ki so v enem letu zaradi različnih razlogov prenehali z jemanjem zdravila. Zaradi dobre dostopnosti peroralnega semaglutida in slabše dostopnosti ostalih najučinkovitejših zdravil za zdravljenje debelosti ter pomanjkanja podatkov v literaturi o peroralnem semaglutidu za to indikacijo smo od raziskave pričakovali izsledke, ki bodo koristili pri zdravstveni obravnavi ljudi z debelostjo.

Hipoteza 1: Predvidevali smo, da pri odraslih z debelostjo, ki jemljejo semaglutid v obliki tablet, telesna masa in indeks telesne mase po enem letu nista statistično pomembno nižja.

Čeprav semaglutid vpliva na uravnavanje apetita in presnovo, smo predvidevali, da njegova učinkovitost v obliki tablet ni dovolj visoka, da bi povzročila pomembno zmanjšanje telesne mase in indeksa telesne mase. To podpira raziskava (17), ki ugotavlja da so pri odraslih z debelostjo, ki so jemali semaglutid v obliki tablet (50 mg/dan), doseženi pomembni rezultati v smislu zmanjšanja telesne mase in ITM vrednosti. Po enem letu so se parametri udeležencev statistično značilno znižali, vendar niso dosegli popolnega cilja glede izgube odvečne telesne mase pri nekaterih posameznikih (17).

Podobno so v raziskavi (4) raziskovali razmerje med ITM vrednostjo in dolgoročnimi kardiovaskularnimi dogodki pri bolnikih s koronarno boleznijo. Ta raziskava ponuja podporo za to, da ITM ni vedno neposredno povezan s kardiovaskularnimi izidi, kar implicira, da pri zdravljenju z zdravili, kot je semaglutid, lahko pride do izboljšanja stanja brez statistično pomembnega znižanja ITM v vseh primerih (4).

Hipoteza 2: Predvidevali smo, da pri odraslih z debelostjo, ki jemljejo semaglutid v obliki tablet, obseg pasu po enem letu ni statistično pomembno nižji.

Obseg pasu je povezan z trebušno maščobo, katere zmanjšanje je lahko počasnejše in manj

izrazito kljub morebitnemu splošnemu zmanjšanju telesne mase. V raziskavi (28) so izvedli meta-analizo učinkovitosti semaglutida pri zmanjšanju telesne mase, vključno z obsegom pasu. Vendar so ugotovili, da so učinki na obseg pasu manj izraziti kot učinki na telesno maso in da statistična pomembnost ni vedno dosežena pri vseh udeležencih. Kar podpira hipotezo, da obseg pasu pri zdravljenju z semaglutidom ni vedno statistično pomembno zmanjšan (28).

Hipoteza 3: Predvidevali smo, da pri odraslih z debelostjo, ki jemljejo semaglutid v obliki tablet, stopnja zapletov po EOSS po enem letu ni statistično pomembno manjša.

Zmanjšanje zapletov, povezanih z debelostjo, je odvisno od več dejavnikov, vključno z obsegom izgube telesne mase in spremembami v presnovnem zdravju, za katere smo predvidevali da jih semaglutid ne bo izboljšal dovolj. V raziskavi (6) je omenjeno, da lahko dolgotrajno zdravljenje debelosti z zdravili, kot je semaglutid, zmanjša nekatera tveganja, povezana z debelostjo, vendar pa ni nujno, da bo to zmanjšalo stopnjo zapletov po EOSS. Zdravila, kot je semaglutid, so učinkovita pri obvladovanju telesne mase in izboljšanju presnovnih dejavnikov, vendar rezultati pri zapletih, kot so bolezni srca in ožilja, niso vedno tako izraženi (6).

Hipoteza 4: Predvidevali smo, da pri odraslih z debelostjo, ki jemljejo semaglutid v obliki tablet, sistolni in diastolni krvni tlak po enem letu nista statistično pomembno nižja, srčna frekvenca pa ni statistično pomembno višja.

V raziskavi (13) so ocenili učinke GLP-1 receptor agonistov (kot je semaglutid) na kardiovaskularne izide. Semaglutid je bil povezan z znižanjem krvnega tlaka, vendar ni prišlo do statistično pomembnega znižanja srčne frekvence v vseh primerih. Pomanjkanje pomembnih sprememb v teh dveh parametrih lahko podpre hipotezo, da se ti parametri ne bodo nujno znižali pri vseh uporabnikih zdravila, čeprav je učinek lahko prisoten pri posameznikih z določenimi predispozicijami (13). V raziskavi (17) so prav tako proučevali učinke semaglutida pri odraslih z debelostjo, vendar niso opazili večjih sprememb v sistolnem in diastolnem krvnem tlaku ali srčni frekvenci, kar potrjuje, da ti parametri niso vedno statistično pomembno znižani pri dolgotrajni uporabi zdravila.

Vse hipoteze so podprte z raziskavami, ki nakazujejo, da semaglutid lahko vpliva na telesno maso in druge dejavnike. Vendar učinki niso vedno enaki za vse posameznike. Zdravilo lahko vodi do pomembnih sprememb v telesni masi in drugih presnovnih dejavnikih, vendar niso vedno doseženi statistično pomembni rezultati za vsak parameter.

Po enem letu smo nameravali ovrednotiti neželene učinke, ki so se pojavili po uvedbi peroralnega semaglutida, njihovo pogostost, stopnjo in delež preiskovancev, ki so prenehali z zdravljenjem zaradi neučinkovitosti ali neželenih učinkov.

3. METODOLOGIJA DELA

3. 1. Zasnova raziskave in potek dela

Raziskava je bila retrospektivna in opazovalna. Temelji na podatkih iz klinične prakse. Pregledana in analizirana je bila dostopna medicinska dokumentacija (zapise v izvidih v računalniški in/ali papirnati obliki) za odrasle (stare najmanj 18 let), ki so imeli v skladu z veljavnimi strokovnimi priporočili (8) za indikacijo debelosti (opredeljene kot indeks telesne mase ≥ 30 kg/m²) v letih 2021-2023 predpisano zdravljenje s tabletami semaglutida (Rybelsus) po shemi za zdravljenje sladkorne bolezni: 3 mg na tešče prvih 30 dni, 7 mg na tešče naslednjih 30 dni (drugi mesec) in nato 14 mg na tešče dnevno (od tretjega meseca naprej). Preiskovanci so bili vodeni v eni od dveh specialističnih endokrinoloških ambulant (v bolnišnici ali v sklopu zasebnega centra), kjer se rutinsko ukvarjajo z obravnavo debelosti. Pri vseh vključenih je bil pred uvedbo zdravila opravljen klinični pregled, pri katerem je bilo ocenjeno, da gre ob izračunanem ITM resnično za debelost. Ženskam v rodni dobi je bila v obdobju zdravljenja svetovana zanesljiva metoda kontracepcije.

V raziskavo niso bili vključeni ljudje s prisotno sladkorno boleznijo katerega koli tipa, s prekomerno ali normalno telesno maso ali ljudje monogensko obliko debelosti (ki imajo drugačno genetsko osnovo).

Po pregledu dokumentacije vseh bolnikov, ki jim je bil v obeh ambulantah zaradi debelosti predpisan Rybelsus, so bili v raziskavo vključeni ljudje, ki so podpisali informirano soglasje za zbiranje in analizo podatkov v raziskavi (priloga B) in za katere so bili ob pričetku zdravljenja z zdravilom (dan 0) in ob kontroli po enem letu (365 ± 14 dni) na razpolago naslednji podatki:

- pred pričetkom jemanja: spol, starost v letih, telesna masa (kg), obseg pasu (cm), telesna višina (cm), indeks telesne mase, sistolni in diastolni krvni tlak, srčna frekvenca, ocena stadija debelosti po EOSS
- po enem letu za ljudi, ki so jemali Rybelsus 14 mg dnevno: starost v letih, telesna masa (kg), obseg pasu (cm), telesna višina (cm), indeks telesne mase, sistolni in diastolni

krvni tlak, srčna frekvenca, podatki o morebitnih neželenih učinkih v povezavi z zdravilom (vrsta, jakost), ocena stadija debelosti po EOSS

- po enem letu za ljudi, ki so z zdravilom v enem letu prenehali ali ga niso jemali v odmerku 14 mg: podatki o neželenih učinkih v povezavi z zdravilom (vrsta, jakost), vzrok za prenehanje jemanja zdravila.

Skupno 82 oseb je tablete semaglutida po enem letu še prejemale, pred kontrolo je z njimi prenehalo ali jih je jemalo v odmerku, manjšem od predvidenega, 11 preiskovancev, tako da je bilo v raziskavo vključenih skupno 93 ljudi.

Meritve telesne mase je bila opravljena z osebno tehtnico, kalibrirano s strani akreditiranega laboratorija v skladu s predpisi, ki veljajo za uporabo v medicini (20). Preiskovancem je bilo pred tehtanjem priporočeno, da pridejo tešči, torej vsaj 8 ur ne zaužijejo hrane. Rezultat meritve telesne mase je bil zaokrožen na kilogram. Telesna višina je bila izmerjena v stoječem položaju od temena (najvišjega dela) glave do spodnjega dela podplatov in zaokrožena na centimeter. Indeks telesne mase je bil izračunan po standardni formuli, navedeni v uvodnem delu naloge. Meritev obsega pasu je bila opravljena v skladu s priporočili SZO na polovici razdalje med najnižjim tipnim rebrom in najvišjim delom črevnice. Rezultat je bil zaokrožen na centimeter. Sistolni in diastolni krvni tlak ter srčna frekvenca je bila izmerjena s kalibriranim samodejnim merilnikom krvnega tlaka na nadlahti z oscilometrično metodo v skladu s smernicami evropskega kardiološkega združenja (21). Meritve je večinoma opravila ambulantna medicinska sestra, nekaj tudi zdravnik. Oceno stadija debelosti po EOSS je opravil zdravnik specialist na osnovi objavljenih kriterijev (22). Analizo pridobljenih meritev smo izvedli avtorji naloge.

Tekom prve obravnave v ambulanti so bila preiskovancem podana priporočila glede prehrane, telesne dejavnosti ter drugih nefarmakoloških ukrepov, priporočena jim je bila tudi vključitev v strukturiran, brezplačen in multidisciplinaren program z namenom spremembe življenjskega sloga (v centru za krepitev zdravja). Seznanjeni so bili z režimom jemanja zdravila, v prilogi A so navedene informacije o zdravilu, ki so jih vsi prejeli. Ob kontroli so bili preiskovanci povprašani o morebitnih neželenih učinkih v obdobju enoletnega

zdravljenja, ki bi se lahko pojavili v povezavi s tabletami semaglutida (le-ti so navedeni v tabeli 6 med rezultati) – o njih so poročali sami.

3.2. Etični vidiki

Glede na naravo raziskave pri vključenih osebah zaradi raziskave same ni bila opravljena nobena intervencija. Vsi podatki, ki so bili uporabljeni v raziskavi, so bili pridobljeni pred obravnavo ali med obravnavo v ambulantni. Preučevano zdravilo je bilo preiskovancem predpisano v preteklosti s strani zdravnika specialista, ki se ukvarja z zdravljenjem debelosti, z njihovim soglasjem in strinjanjem; pojasnjeno jim je bilo, da tablete semaglutida za razliko od injekcij uradno niso registrirane za zdravljenje debelosti (1, 8). Od preiskovancev je bilo s strani lečečega zdravnika specialista pridobljeno informirano soglasje za zbiranje in analizo podatkov za namen raziskave v anonimizirani obliki (priloga B). Raziskavo je etično ocenila Komisija za medicinsko etiko UKC Maribor, ki je podala pozitivno mnenje (priloga C).

3.3. Statistična analiza podatkov

S Shapiro-Wilkovim testom je bila preverjena (ne)normalnost porazdelitve preučevanih spremenljivk in porazdelitve razlik v vrednostih spremenljivk pred in po zdravljenju. Normalno porazdeljene spremenljivke so opisane s povprečjem in standardnim odklonom, nenormalno porazdeljene pa z mediano in interkvartilnim razponom. Izračunana je bila relativna razlika med telesno maso po in pred zdravljenjem. Opisali smo deleže preiskovancev po kategorijah izgube telesne mase (≥ 5 , 10 in 15%) ter deleže ljudi, pri katerih so se pojavili posamezni neželeni učinki v blagi, zmerni ali hudi obliki.

Za primerjavo povprečij skupine pred in po zdravljenju smo ob izpolnjeni predpostavki normalne porazdelitve razlik uporabili parni Studentov test t, sicer pa Wilcoxonov test. Izračunan je bil tudi 95% interval zaupanja za srednje vrednosti.

Statistična analiza je bila opravljena z najnovejšo različico odprtokodnega programa Jamovi (2.6.2), dostopnega na spletu (<https://www.jamovi.org>). Vrednosti $p < 0,05$ so bile štete za statistično pomembne.

4. REZULTATI

4. 1. Preiskovanci, ki so po enem letu prejeli tablete semaglutida 14 mg dnevno

82 preiskovancev (88 %) je po enem letu prejelo zdravljenje s peroralnim semaglutidom 14 mg, 12% pa je predhodno z zdravljenjem prenehalo zaradi neželenih učinkov ali neučinkovitosti zdravljenja ali pa so prejeli manjši odmerek semaglutida 7 mg dnevno.

V tabeli 4 so predstavljene demografske in klinične značilnosti 82 udeležencev, ki so po enem letu prejeli semaglutid 14 mg, pred pričetkom zdravljenja.

Tabela 4. Demografske in klinične značilnosti udeležencev v raziskavi pred začetkom zdravljenja debelosti s semaglutidom v obliki tablet. Razen za spol so podana povprečja \pm SD, za nenormalno porazdeljene spremenljivke (označene s *) pa mediana \pm interkvartilni razpon.

| spremenljivka | povprečje \pm SD (mediana \pm interkvartilni razpon*) |
|-------------------------------|--|
| starost | 51,3 \pm 12,5 |
| ženski spol – število (%) | 47 (57 %) |
| telesna višina (cm) | 171 \pm 9 |
| telesna masa (kg) | 105 \pm 18 |
| obseg pasu (cm) | 113 \pm 13 |
| sistolni krvni tlak (mmHg) | 137 \pm 15 |
| diastolni krvni tlak (mmHg) | 86 \pm 12* |
| srčna frekvenca (utripov/min) | 79 \pm 11 |
| ocena po EOSS | 2 \pm 1* |
| ITM | 35 \pm 6* |

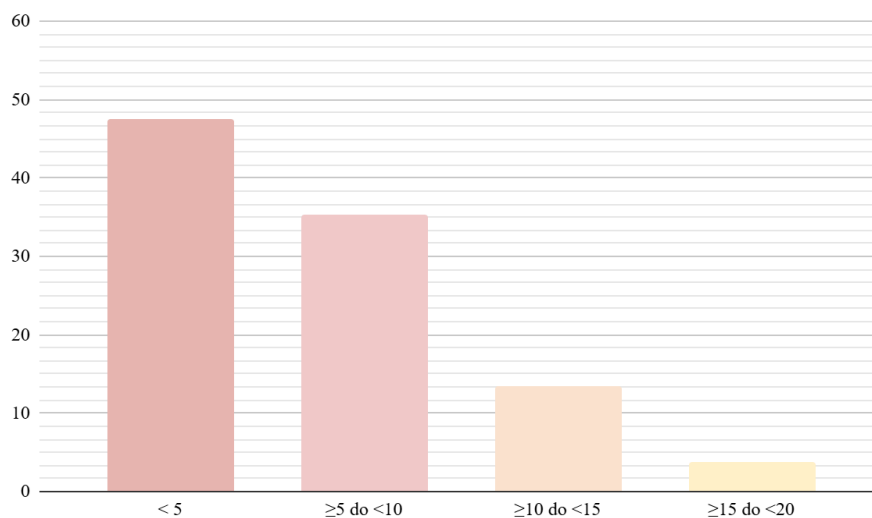
Največ preiskovancev je bilo uvrščenih v stopnjo 2 po EOSS (49 %), 28 % v stopnjo 1, 17 % v stopnjo 3 in en sam v stopnjo 4. Trije udeleženci so se vključili v strukturiran, multidisciplinarni program, usmerjen v spremembo življenjskega sloga.

V tabeli 5 so predstavljene razlike v vrednostih spremenljivk med kontrolo po enem letu in pred pričetkom zdravljenja. Navedena je vrednost t in p za parni t-test za primerjavo pri normalno porazdeljenih razlikah oz. W in p za Wilcoxonov test (označeno s *) pri nenormalno porazdeljenih.

Tabela 5. Spremembe v vrednostih spremenljivk med kontrolo po enem letu in pred pričetkom zdravljenja. Navedena je vrednost t in p za parni Studentov t-test za primerjavo pri normalno porazdeljenih razlikah oz. W in t za Wilcoxonov test (označeno s *) pri nenormalno porazdeljenih. Podani sta spodnja in zgornja meja 95 % intervala zaupanja. Vrednosti $p < 0,05$ so statistično pomembne.

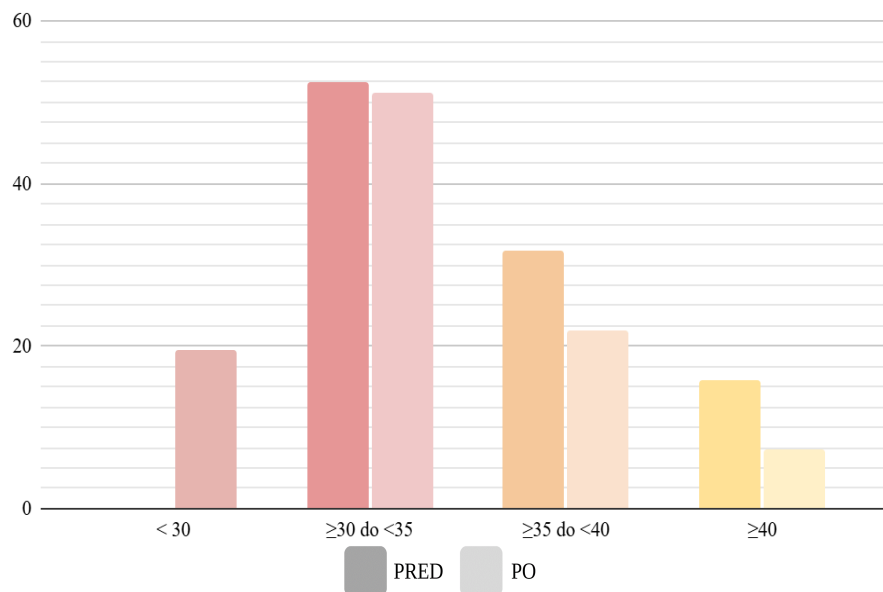
| sprememba spremenljivke | vrednost | 95 % interval zaupanja | t/W | p |
|---------------------------------------|-----------------|-------------------------------|------------|----------|
| relativna sprememba telesne mase (%) | -5,7 | -6,7/-4,6 | | |
| absolutna sprememba telesne mase (kg) | -5,9 | -7,0/-4,9 | 11,5 | <0,001 |
| obseg pasu (cm) | -5,5 | -6,6/-4,7 | 11,6 | <0,001 |
| sistolni krvni tlak (mmHg)* | -2,3 | -1/3 | 1675* | 0,27 |
| diastolni krvni tlak (mmHg)* | -2,6 | 0/2 | 1337* | 0,21 |
| srčna frekvenca (utripov/min)* | 1 | -2/-0,1 | 958* | 0,005 |
| ocena po EOSS* | -0,1 | -0,11/-0,02 | 28* | 0,01 |
| ITM | -2,0 | -2,4/-1,7 | 11,1 | <0,001 |

Minimalna vrednost relativne spremembe telesne mase je bila -17 %, maksimalna pa +3 %. 48 % preiskovancev je v enem letu izgubilo manj kot 5 % telesne mase, 4 % pa več kot 15 % telesne mase. Podatki po kategorijah izgube telesne mase so predstavljeni na grafu 1.



Graf 1. Izguba telesne mase - porazdelitev preiskovancev po kategorijah izgube telesne mase, izraženo v odstotkih. Tudi št. udeleženi v raziskavi je izraženo v odstotkih.

Na grafu 2 je predstavljen delež preiskovancev po kategorijah ITM pred in po enem letu zdravljenja.



Graf 2. Delež udeležencev po kategorijah ITM pred zdravljenjem (levi stolpec) in po zdravljenju (desni stolpec).

V prilogi D je vključen histogram, ki prikazuje število preiskovancev glede na relativno izgubo telesne mase.

V tabeli 6 so predstavljeni zaznani neželeni učinki, o katerih so v možni povezavi z zdravilom poročali preiskovanci po enem letu zdravljenja s semaglutidom 14 mg dnevno.

Tabela 6. Neželeni dogodki, o katerih so poročali preiskovanci ob kontroli. Resni neželeni učinki so opredeljeni z definicijo EMA (23).

| neželeni učinek | n (%) |
|---|----------------|
| slabost | 19 (23) |
| - blaga | 13 (16) |
| - zmerna | 6 (7) |
| - huda | 0 |
| bruhanje | 10 (12) |
| - blago | 8 (10) |
| - zmerno | 2 (2) |
| - hudo | 0 |
| driska | 10 (12) |
| - blaga | 10 (12) |
| - zmerna | 0 |
| - huda | 0 |
| zaprtje | 5 (6) |
| - blago | 5 (6) |
| - zmerno | 0 |
| - hudo | 0 |
| bolečine v trebuhu | 5 (6) |
| - blage | 3 (4) |
| - zmerne | 2 (2) |
| - hude | 0 |
| hipoglikemija | 0 |
| depresija (nova ali poslabšanje) | 0 |
| vnetje žolčnika ali žolčni kamni | 0 |
| akutni srčno-žilni dogodek | 0 |
| resni neželeni dogodek (EMA) | 0 |
| smrt | 0 |

4. 2. Preiskovanci, ki po enem letu niso prejeli tablet semaglutida 14 mg dnevno

11 preiskovancev (12 % vseh, pri katerih je bilo zdravljenje uvedeno) po enem letu ni prejelo semaglutida 14 mg dnevno. 5 je zdravljenje prekinilo zaradi slabe učinkovitosti zdravila na izgubo telesne mase (< 5 % po različno dolgih obdobjih zdravljenja), 6 pa zdravila v priporočenem odmerku ni prejelo zaradi neželenih učinkov (pri 2 je bil vodilni neželeni učinek po 14 mg hudo bruhanje, pri 3 zmerna do huda slabost, pri 1 huda driska). Od teh šestih sta 2 po enem letu jemala nižji odmerek semaglutida 7 mg, ki sta ga zadovoljivo prenašala. Pri nobenem od preiskovancev ni prišlo do resnega neželenega učinka po EMA (23), pri nobenem od njih tudi ni bilo potrjeno akutno vnetje trebušne slinavke.

5. RAZPRAVA, INTERPRETACIJA REZULTATOV

Od 93 preiskovancev jih 12 % po enem letu tablet semaglutida več ni jemalo ali jih ni jemalo v predvidenem odmerku 14 mg, od tega 5 % vseh zaradi neučinkovitosti pri izgubi telesne mase, 6 % pa zaradi neželenih učinkov, od katerih pa nihče ni poročal o resnem neželenem učinku.

Pri 82 udeležencih, ki so po enem letu jemali tablete semaglutida po 14 mg (v največjem dostopnem odmerku na slovenskem trgu, katerega uradna indikacija je sladkorna bolezen tipa 2), je bilo ugotovljeno, da je bila telesna masa statistično pomembno nižja za 5,7 % (5,9 kg), indeks telesne mase pa se je signifikantno znižal za povprečno 2 kg/m^2 (tabela 5). Tako smo hipotezo 1 ovrgli. Čeprav je povprečno zmanjšanje telesne mase v območju, ki se že šteje za klinično pomembno ($\geq 5 \%$), pa pomemben delež preiskovancev (48 %) ni dosegel tega praga, če upoštevamo vse vključene preiskovance, praga ni doseglo 54 % (graf 1). Samo pri 4 % udeležencev v resničnem okolju smo ugotovili zmanjšanje telesne mase za 15 % ali več (graf 1), od česar lahko pričakujemo pomembno izboljšanje večine neugodnih izidov, povezanih z debelostjo (8, 24).

Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali zajeti preiskovanci, je bila slabost, ki se je pojavila pri 23 % (tabela 6). Na drugem mestu sta bila bruhanje in driska (po 12 %). Sledijo zaprtje in nespecifične bolečine v trebuhu (po 6 %). Največ neželenih dogodkov je bilo po oceni preiskovancev blage stopnje, manj zmerne, hudih v poskupini, ki je semaglutid 14 mg prejela po enem letu, niso navajali. Med zajetimi preiskovanci nismo zasledili hipoglikemij, novonastalih ali poslabšanih depresivnih motenj ali novoougotovljenih boleznih žolčnega sistema. Nihče od preiskovancev ni umrl ali doživel drugega resnega neželenega dogodka po opredelitvi Evropske agencije za zdravila (kot resni neželeni dogodek se štejejo smrt, hospitalizacij ali podaljšanje hospitalizacije, pomembna ali trajna oviranost ali prirojena napaka) (23).

Pomembno je poudariti, da neposredne primerjalne študije med sodobnimi zdravili za debelost niso bile opravljene. V nadaljevanju so podane primerjave, ki temeljijo na študijah, ki so preučevale posamezno zdravilo, pri čemer je potrebno upoštevati razlike med

značilnostmi udeležencev in v zasnovah raziskav, med drugim pa tudi različno dolgo trajanje zdravljenja. Tablete semaglutida 14 mg so po ugotovitvah naše raziskave glede na objavljene podatke manj učinkovite kot trenutno najučinkovitejše zdravilo tirzepatid (dvojni agonist GLP-1 in GIP): pri višjih odmerkih tirzepatida 10 in 15 mg je bilo povprečno zmanjšanje telesne mase v naključni kontrolirani študiji 20 % in 21 %, pri manjšem odmerku 5 mg 15 %, pri placebo 3 %, vsaj 5 % izgubo telesne mase pa je doseglo 89 % in 91 %. 67-71 % preiskovancev je izgubilo vsaj 15 % telesne mase. Pri preiskovancih v naši raziskavi je bila pogostost slabosti (tabela 6) primerljiva z najmanjšim vzdrževalnim odmerkom tirzepatida, manjši je bil delež bolnikov z zaprtjem ali drisko (24). Pri zdravljenju s podkožno injekcijo semaglutida v odmerku 2,4 mg, kar je največji priporočeni odmerek za indikacijo debelosti, so v 68 tednih preiskovanci povprečno izgubili 15 % telesne mase, 86 % več kot 5 % telesne mase, 51 % pa več kot 15 % telesne mase. ITM je po dostopnih podatkih opravljenih raziskav povprečno upadel za $5,5 \text{ kg/m}^2$. Nekoliko manjši delež kot pri naših udeležencih je poročal o slabosti (17 %), driski (16 %) in bruhanju (7 %), kar je nepričakovano, saj sta bila odmerki in izpostavljenost semaglutidu pri njih pomembno večja. So pa pri 6 % preiskovancev zaznali resne neželene učinke, pri 3 % so neželeni učinki vodili do prekinitve zdravljenja. Za razliko od naše raziskave so zaznali nekaj primerov hipoglikemij in bolezni žolčnega sistema. Vključeni so bili tudi bolniki s predstopnjo sladkorne bolezni in prekomerno telesno maso, ne samo z debelostjo (18). Znano je tudi, da tablete semaglutida v odmerku 50 mg, ki za debelost ali sladkorno bolezen tipa 2 še niso na voljo v klinični praksi, omogočijo povprečno 15 % izgubo telesne mase, izgubo vsaj 5 % je doseglo 85 % udeležencev (na placebo 26 %), izgubo vsaj 15 % telesne mase pa 54 % ljudi. Povprečno je ITM upadel za $5,6 \text{ kg/m}^2$ (17). V študiji PIONEER 1 so preučevali učinek monoterapije s peroralnim semaglutidom pri ljudeh s sladkorno boleznijo tipa 2 po 26 tednih: na odmerku 14 mg je prišlo do povprečne izgube telesne mase za 4 kg, 41 % preiskovancev je izgubilo vsaj 5 % telesne mase (na placebo 15 %), kar je primerljivo z našimi podatki (graf 1). ITM je bil z 32 sicer nižji kot pri naši raziskavi, znano pa je, da je semaglutid pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 manj učinkovit pri izgubi telesne mase. Navajajo 1 % bolnikov z resnim neželenim učinkom (25). Pri naših bolnikih je bil delež tistih, ki so navajali slabost, bruhanje ali zaprtje, nekoliko večji (tabela 6). Glede na dejstvo, da so (za razliko od randomiziranih kontroliranih študij) preiskovanci vedeli, katero zdravilo prejema in so se lahko tudi o neželenih učinkih

podrobno preučili, bi omenjeno lahko bilo vsaj delno povezano s prepričanjem bolnika, da bo nekaj škodljivo, povzročilo dejanske negativne posledice (učinek noceba).

Po primerjavi s podatki v literaturi lahko sklepamo, da je peroralni semaglutid v odmerku 14 mg pri odraslih z debelostjo povezan z manjšo izgubo telesne mase in znižanjem ITM kot tirzepatid v vseh vzdrževalnih odmerkih, semaglutid v podkožni injekciji 2,4 mg tedensko in peroralni semaglutid 50 mg dnevno. Pri vseh navedenih zdravilih, tudi semaglutidu 14 mg, so neželeni učinki najpogosteje prebavni ter po intenziteti blagi do zmerni. Od naših udeležencev je 6 % prenehalo z jemanjem tablet semaglutida 14 mg pred enim letom zaradi neželenih učinkov, pri nobenem pa ni prišlo do resnega neželenega učinka. Učinek tablet semaglutida 14 mg na telesno maso je tako posredno primerljiv s starejšimi zdravili za zdravljenje debelosti. Po orlistatu 360 mg dnevno so opažali povprečno spremembo telesne mase za -8 %, najmanj 5 % telesne mase pa je izgubilo 51 % preiskovancev. Po kombinaciji naltreksona in bupropiona 32/360 mg je bila povprečna izguba mase -6 %, vsaj 5 % izgubo pa je doseglo 48 %. Po liraglutidu 3 mg dnevno je bila izguba telesne mase nekoliko večja, povprečno -8 kg, 63 % preiskovancev pa je izgubilo najmanj 5 % (povzeto po 8). Glede na podatke za želodčne obvoje Roux-en-Y in rokavasto gastrektomijo imata omenjena posega še vedno večji vpliv na telesno maso kot zdravljenje z zdravili: po enem letu je po prvem prišlo za povprečno 31 %, pri drugem pa 25 % zmanjšanje telesne mase, se pa najučinkovitejše zdravilo tem številkam že približuje, ob tem pa je po bariatričnih posegih več pomembnih neželenih izidov (26). Zdi se verjetno, da bodo nova zdravila, od katerih so mnoga še v preizkušanjih, v prihodnje zmanjšala pomen kirurškega zdravljenja debelosti.

Statistično pomembno je bilo ugotovljeno majhno zmanjšanje stopnje zapletov po sistemu EOSS (za -0,1) (tabela 5). Tako smo hipotezo 3 ovrgli. Omenjeno govori v prid možnega blagega izboljšanja debelosti pridruženih zapletov po enem letu po zdravljenju s semaglutidom 14 mg dnevno. Največ naših preiskovancev smo izhodiščno ocenili s stopnjo 2 (tabela 4), za katero so značilna prisotnost jasnih debelosti pridruženih bolezni ali zmerni z debelostjo povezani psihološki simptomi ali zmerne funkcionalne omejitve pri dnevnih aktivnostih (7).

V naši raziskavi je bilo, kot pričakovano, opazno tudi zmanjšanje obsega pasu kot kazalca centralne debelosti, in sicer za 5,5 cm, kar je bilo statistično pomembno (tabela 5). Tako smo ovrgli hipotezo 2. Številčno je prišlo tudi do blagega znižanja sistolnega in diastolnega krvnega tlaka (za -2,3 in -2,6 mmHg), vendar spremembi nista dosegli praga signifikantnosti. Tako smo potrdili del hipoteze 4, ki se nanaša na spremembe krvnega tlaka.

Naši rezultati glede obsega pasu se ujemajo s podatki v literaturi, z novejšimi zdravili pa so dosegli še pomembno večje spremembe (27, 28). Ob zdravljenju s tabletami semaglutida 14 mg je bil ugotovljen majhen, a signifikanten porast srčne frekvence (za 1 utrip/min). Tako smo ovrgli del hipoteze 4, ki zajema spremembe srčne frekvence (tabela 5). Ta sprememba sicer glede na dostopne podatke v literaturi nima pomembnih posledic za zdravje, zdravljenje s semaglutidom v večjih odmerkih je pri ljudeh z debelostjo in s sladkorno boleznijo tipa 2 povezano z manjšim tveganjem srčno-žilnih dogodkov, tudi pri bolj ogroženih bolnikih (29). Ugotovljena izboljšanja lahko pri zdravljenih zmanjšajo tveganje za srčno-žilne bolezni, sladkorno bolezen tipa 2, povišan krvni tlak, sindrom policističnih jajčnikov (8).

Kje je torej na osnovi ugotovitev aktualno mesto tablet semaglutida 14 mg dnevno pri zdravljenju odraslih z debelostjo? Čeprav je njihov učinek na telesno maso, ITM in obseg pasu glede na tirzepatid v vseh vzdrževalnih odmerkih, semaglutid 2,4 mg tedensko in semaglutid 50 mg dnevno manjši, sta tirzepatid in semaglutid 2,4 mg tedensko injekcijski zdravili, tirzepatid ima tudi pomembno višjo ceno. Semaglutid 2,4 mg (Wegovy) v Sloveniji ni dostopen, prav tako so prisotne pomembne težave v oskrbi z nižjimi odmerki injekcij semaglutida (Ozempic). Semaglutid 50 mg dnevno v obliki tablet še ni na voljo v klinični praksi. Tablete semaglutida v preučevanih odmerkih lahko tako pomagajo pri izgubi telesne mase predvsem ljudem, ki odklanjajo injekcijsko zdravljenje, v primerih nedostopnosti injekcijske oblike semaglutida ali kot začetno zdravljenje s semaglutidom (predvsem prva dva meseca). Znano je, da pomemben delež bolnikov zaradi strahu odklanja zdravljenje z injekcijami (30). V primeru neučinkovitosti se lahko zdravilo ob kontroli seveda zamenja za bolj učinkovito.

Retrospektivna in opazovalna zasnova študije je omogočila hitrejšo izvedbo raziskave brez pomembnih stroškov in vključitev večjega števila preiskovancev. Študija je potekala v resničnem kliničnem okolju, kjer je sodelovanje preiskovancev drugačno in manj

nadzorovano kot v randomiziranih kontroliranih študijah, kar nudi komplementarne, dodatne podatke. Od pomanjkljivosti retrospektivnih opazovalnih raziskav je pri naši prisotna pristranskost pri izbiri, saj je bilo zdravilo uvedeno le pri bolnikih, ki so si predpisano zdravilo lahko tudi sami plačali (cena enomesečnega zdravljenja je bila približno 70 evrov) in so bili za zdravljenje debelosti nadpovprečno motivirani, kar je lahko povezano tudi z večjim upoštevanjem nefarmakoloških ukrepov in boljšim sodelovanjem pri jemanju zdravil, kar lahko neodvisno od zdravila vpliva na izsledke raziskave. Zaradi tipa raziskave za izsledke ne moremo dokazati vzročnosti, je pa bila povprečna izguba telesne mase večja, kot bi jo po podatkih v literaturi pričakovali pri placebo in samo na račun nefarmakoloških ukrepov, še posebej ob odsotnosti hkratnega strukturiranega programa, usmerjenega v prehrano in telesno dejavnost, za katerega so se odločili le posamezni preiskovanci (8, 23). V ta namen bi bilo potrebno opraviti randomizirano kontrolirano študijo. Koristno bi bilo daljše trajanje spremljanja preiskovancev za oceno dolgoročnosti učinka. Sicer so bili uporabljeni vsi razpoložljivi ukrepi, da bi bili zbrani podatki točni in popolni, zbrani pa so bili pod nadzorom lečečega zdravnika specialista. Opravljena je bila analiza moči raziskave, kjer smo ob predpostavkah minimalno zanimive velikosti učinka (δ) šteli spremembo telesne mase 5 kg, dvosmernosti testa, minimalne želene moči 0,9 in α 0,05 za parni t-test izračunali, da je velikost vzorca za našo študijo statistično zadostna.

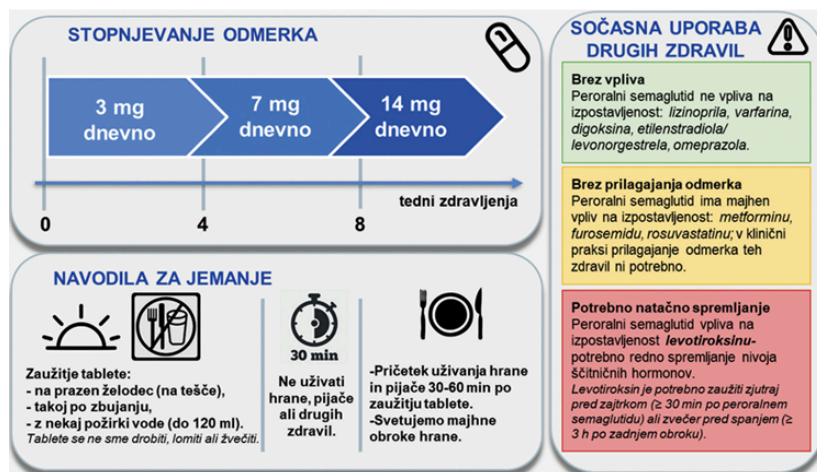
6. ZAKLJUČEK

Debelost je pogosta kronična bolezen z genetskim in okoljskim ozadjem, ki pomembno poveča zbolewnost in smrtnost ter poslabša kakovost življenja. Uspešno zdravljenje zmanjša z debelostjo povezana tveganja. Ukrepi, vezani na prehrano in telesno aktivnost, so dolgoročno zaradi izrazitega nevroendokrinega odgovora, ki sledi zmanjšanju vnosa hrane, slabo učinkoviti. Vse bolj je razširjeno zdravljenje debelosti z zdravili, pomembno mesto pri težjih oblikah pa imajo tudi (bariatrični) kirurški posegi. V naši retrospektivni in opazovalni raziskavi, v katero smo vključili skupno 93 bolnikov (57 % žensk, povprečna starost 53 let, ocena po EOSS 2), smo želeli preveriti, ali je zdravljenje s tabletami semaglutida 14 mg (ki so uradno registrirane za urejanje krvnega sladkorja pri sladkorni bolezni tipa 2) pri odraslih z debelostjo po enem leti povezano z nižjo telesno maso, ITM, obsegom pasu, krvnim tlakom in oceno stadija debelosti po EOSS. O omenjenem v literaturi ni zadostnih podatkov. Zanimala nas je tudi varnost zdravila. Ugotovljeno je bilo, da je 12 % vključenih prekinilo z jemanjem pred enim letom zaradi neučinkovitosti ali neželenih učinkov. Po enem letu je bila telesna masa pri zdravljenih (preostalih 88 %) statistično pomembno nižja za 5,7 % (5,9 kg), indeks telesne mase pa se je signifikantno znižal za povprečno 2 kg/m^2 . Prišlo je tudi do signifikantnega zmanjšanja obsega pasu za 5,5 cm in ocene po EOSS za 0,1. Ugotovljeno je bilo tudi blago zvišanje srčne frekvence in blago znižanje sistolnega in diastolnega krvnega tlaka. V primerjavi z novejšimi zdravili, ki so na slovenskem trgu slabo ali nedostopna, je učinkovitost tablet semaglutida 14 mg sicer manjša, je pa 46 % vseh preiskovancev doseglo klinično pomembno zmanjšanje telesne mase, posamezni pa tudi znižanje za vsaj 15 %. Po vplivu na telesno maso je zdravilo primerljivo z orlistatom ali kombinacijo naltreksona in bupropiona. Neželeni učinki so bili najpogosteje blagi, slabost so preiskovanci navajali v 23 %, bruhanje in drisko po 12 %. Resnih neželenih učinkov ni utrpel nihče od vključenih. Mesto zdravila pri odraslih z debelostjo vidimo predvsem pri ljudeh, ki odklanjajo injekcijsko zdravljenje, v primerih nedostopnosti injekcijske oblike semaglutida ali za začetno zdravljenje s semaglutidom (predvsem prva dva meseca). Raziskava je potekala v resničnem kliničnem okolju, glede na naravo pa ne dokazuje vzročnosti. Nekatere od ugotovitev bodo pomembno dopolnile dosedanje medicinsko znanje na obravnavanem področju.

PRILOGE

Priloga A

Informacije o zdravilu, ki so jih pred uvedbo tablet semaglutida prejeli vsi preiskovanci (32).



Priloga B

Izjava o zavestni in svobodni privolitvi za zbiranje, analizo in objavo podatkov (vzorec)

Na XXX poteka zbiranje in analiza podatkov, ki so bili pridobljeni pri odraslih ljudeh brez sladkorne bolezni pred in po začetku zdravljenja debelosti s tabletami semaglutida (Rybelsus). V raziskavi raziskovalec vpogleda v elektronsko in papirno medicinsko dokumentacijo primernih oseb ter zbere in analizira nekatere od podatkov (to so telesna masa, indeks telesne mase, krvni tlak, srčna frekvenca, obseg pasu, razmerje med pasom in boki; vse pred pričetkom zdravljenja z Rybelsus in po enem letu, ocena stadija debelosti). Zbere tudi podatke glede prenašanja zdravljenja, neželenih učinkov ter morebitne prekinitve zdravljenja. Vsi podatki bodo zbrani in analizirani v anonimizirani obliki, brez imena in priimka, na način, da vaša prepoznavna na noben način ne bo možna. Ugotovitve bodo uporabljene za pripravo znanstvenih/strokovnih prispevkov, npr. člankov, raziskovalne naloge. V okviru raziskave ne bodo izvedeni nobeni dodatni diagnostični ali terapevtski posegi, prav tako ne bodo potrebni dodatni obiski ali obravnave.

S podpisom te privolitve za sodelovanje v navedeni raziskavi potrjujem:

- da sem prejel/a informacije o raziskavi, ki jih razumem
- za razmislek o sodelovanju sem imel/a dovolj časa
- imel/a sem možnost zastaviti vprašanja, na katera sem prejel/a vse želene odgovore
- vem, da mi v raziskavi ni potrebno sodelovati; morebitno nesodelovanje ne bo vplivalo na moje zdravljenje v prihodnje.

Osební podatki bodo obravnavani kot strogo zaupni v skladu z zakonodajo in internimi predpisi XXX.

Zavestno in svobodno pristajam na sodelovanje v raziskavi z naslovom Semaglutid v tabletah kot zdravilo za debelost pri odraslih in se strinjam s celotno izjavo.

(izpolni preiskovanec) tiskano ime in priimek, podpis, datum.

(izpolni zdravnik) tiskano ime in priimek, podpis, datum.

Priloga C

Mnenje Komisije za medicinsko etiko UKC Maribor



KOMISIJA ZA MEDICINSKO ETIKO



Št. dopisa: UKC-MB-KME-50/24
Datum: 18. 10. 2024

Spoštovani,

Komisija za medicinsko etiko (KME) UKC Maribor je pregledala in obravnavala vašo vlogo za etično oceno predloga raziskave z naslovom:

"Semaglutid v tabletah kot zdravilo za debelost pri odraslih".

KME je na seji 18. oktobra 2024 ocenila, da je raziskava etično sprejemljiva in vam s tem izdaja soglasje za njeno izvedbo.

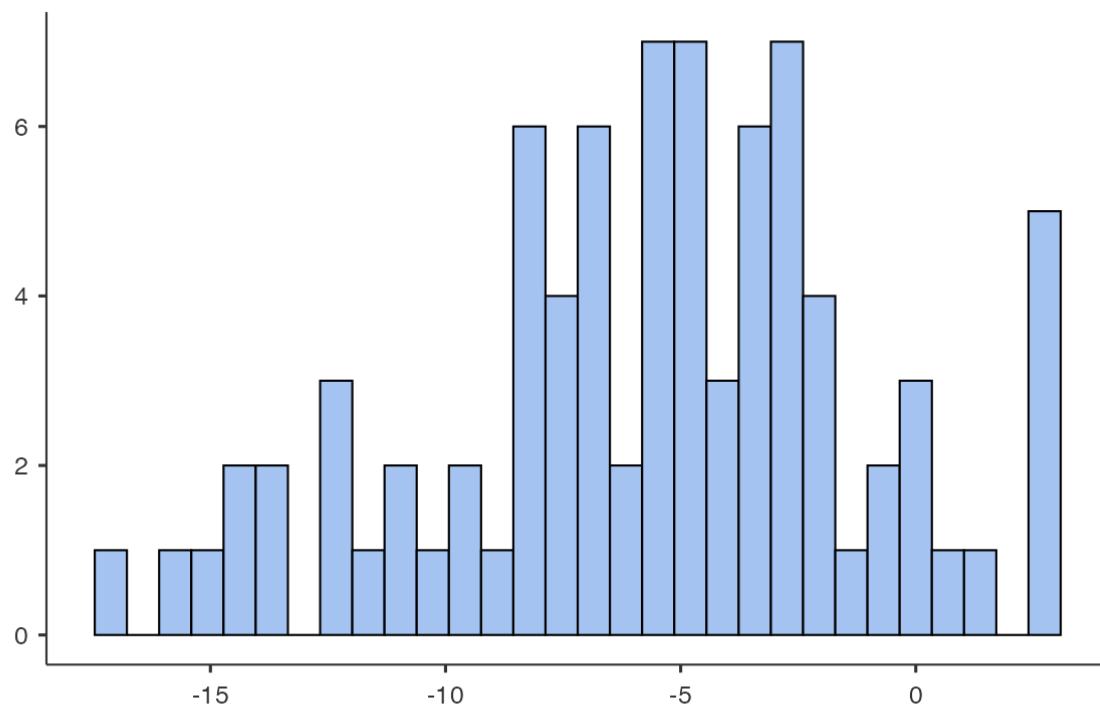
Lep pozdrav,


izr. prof. dr. Milan RELJIČ, dr. med.,
predsednik Komisije za medicinsko etiko UKC Maribor

UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER MARIBOR
Komisija za medicinsko etiko

Naslov:
Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
izr. prof. dr. Milan Reljič, dr. med., telefon: 02.321.2489, e-pošta: milan.reljic@ukc-mb.si
Spletni naslov: <http://www.ukc-mb.si>

Priloga D



Graf 3. Število preiskovancev (os y) glede na relativno izgubo telesne mase v % (os x).

DRUŽBENA ODGOVORNOST

Avtorji raziskovalne naloge smo sodelovali pri iskanju in preučevanju medicinske dokumentacije, obdelavi in analizi podatkov, izbiri in študiju virov in literature ter pod vodstvom mentorice in somentorja pripravili pisno nalogo. Pri pripravi raziskovalne naloge smo sledili načelom družbene odgovornosti, med njimi splošni odgovornosti, transparentnosti, etičnemu ravnanju, spoštovanju interesov in človekovih pravic preiskovancev ter upoštevanju pravnih in etičnih norm (31).

Rezultati naloge lahko vplivajo na zdravje, dobrobit in kakovost življenja nekaterih odraslih z debelostjo. Izsledki bodo transparentno javno dostopni z objavo naloge, načrtujemo pa tudi pripravo znanstvenega članka na osnovi ugotovitev, ki ga bomo v naslednjih mesecih objavili v mednarodni medicinski reviji. Konkretno se družbena odgovornost našega dela odraža npr. v pridobitvi formalnega mnenja etične komisije, izključni vključitvi preiskovancev, ki so podpisali informirano soglasje, ustrezni strokovni skrbi pri zbiranju podatkov, zadostni vključitvi nefarmakoloških ukrepov ob intervenciji, uporabi zdravila izključno pri ljudeh z zdravstvenimi razlogi za zmanjšanje telesne mase. Predvidevamo, da bodo imeli naši izsledki prevladujoče ugoden vpliv na zdravje in kakovost življenja ljudi z debelostjo.

SEZNAM VIROV IN LITERATURE

- 1) Lingvay I, Cohen RV, LeRoux CW, et al. Obesity in Adults. *Lancet* 2024;404:972-87.
- 2) Determinante zdravja – dejavniki tveganja: čezmerna hranjenost in debelost. Ljubljana, NIJZ, Zdravstveni statistični letopis Slovenije 2022. https://nijz.si/wp-content/uploads/2024/03/3.2_Cezmerna_hranjenost_in_debelost_2022-Z.pdf. Dostop 15. 1. 2025.
- 3) Obesity Classification. World Obesity Federation. <https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/obesity-classification>. Dostop 15. 1. 2025.
- 4) Medina-Inojosa JR, Batsis JA, Supervia M, et al. Relation of Waist-Hip Ratio to Long-Term Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2018;121(8):903.
- 5) Van der Kalk, Van der Akker, Savas M, et al. A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults. *Obes Rev* 2019;20(6):795-804.
- 6) Loos RJJ, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet* 2022;23:120-133.
- 7) Bioletto F, Ponzo V, Goitre I, et al. Complementary Role of BMI and EOSS in Predicting All-Cause and Cause-Specific Mortality in People with Overweight and Obesity. *Nutrients* 2024;16:3433-40.
- 8) Janež A, Epšek M, Klen J, et al. Strokovna priporočila za zdravljenje debelosti z zdravili. Ljubljana: Slovensko osteološko društvo, 2022.
- 9) Centralna baza zdravil. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView). Dostop 15. 1. 2025.
- 10) Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): indications for metabolic and bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2022; 18:1345-1356.
- 11) Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(6):525-36.
- 12) Kommu S, Whitfield P. Semaglutide. StatPearls (internet). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603723>. Dostop 10. 1. 2025.
- 13) Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Mapping the effectiveness and risks of GLP-1 receptor agonists. *Nat Med* 2025; <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03412-w>. Dostop 20. 1. 2025.
- 14) Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rybelsus. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybelsus>. Dostop 23. 9. 2024.
- 15) Rybelsus Highlights of Prescribing Information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/213051s018lbl.pdf. Dostop 25. 1. 2025.
- 16) 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, Obesity and Metabolism* 2020;22:1263-77.
- 17) Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:705-719.

- 18) Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *NEJM* 2021; 384: 989-1002
- 19) Novo Nordisk's Ozempic shortage expected to continue into Q4. Reuters: 2. 9. 2024. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/novo-nordisks-ozempic-shortage-expected-continue-into-q4-2024-09-02>. Dostop 1. 12. 2024.
- 20) Pravilnik o meroslovnih zahtevah za neavtomatske tehtnice. Uradni list RS, št 25/16. Dostop 13. 1. 2025.
- 21) Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *European Heart Journal* 2018;39:3021–3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
- 22) Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)*;2009;33(3):289-95.
- 23) Serious Adverse Reaction. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/serious-adverse-reaction>. Dostop 10. 1. 2025.
- 24) Jastreboff A, Arone LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 2022;387:205-16.
- 25) Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison with Placebo in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:1724-32.
- 26) Artenburn D, Wellman R, Emiliano A, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Bariatric Procedures for Weight Loss: A PCORnet Cohort Study. *Ann Intern Med* 2018;169:741-50.
- 27) Kosiborod M, Bhatta M, Davies M, et al. Semaglutide improves cardiometabolic risk factors in adults with Overweight or Obesity: STEP 1 and 4 exploratory analyses. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:468-78.
- 28) Oest Mullertz AL, Sandsdal RM, Kjaer Jensen SB, et al. Potent incretin-based therapy for obesity: A systematic review and meta-analysis of the efficacy of semaglutide and tirzepatid on body weight and waist circumference, and safety. *Obes Rev* 2024;25:e13717. Doi: 10.1111/obr.13717.
- 29) Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HL, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *NEJM* 2023;389:2221-32.
- 30) McLenon J, Rogers MAM. The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs* 2019;75(1):30-42.
- 31) Kaj je mednarodni standard ISO 26000? <https://www.ekvilib.org/sl/druzbeno-odgovornost-podjetij/mednarodni-standard-druzbene-odgovornosti-iso-26000>. Dostop 15. 1. 2025.
- 32) Jovanovič M, Jančič E, Janić M, et al. Semaglutid – prvi peroralni agonist receptorjev GLP-1 za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. *Farm Vestn* 2022;73:231-40.