

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της εβδομαδιαίας σεμαγλουτίδης σε ενήλικες με υπέρβαρο και παχυσαρκία: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Χ. Σάββα¹
Ε. Μπεκιάρη^{1,2}
Ε. Γιγή¹
Θ. Καραγιάννης^{1,2}
Α. Τσάπας^{1,2}

Περίληψη

Εισαγωγή, Σκοπός: Η σεμαγλουτίδη εγκρίθηκε ως φαρμακευτική αγωγή για την απώλεια βάρους, χωρίς, ωστόσο, να έχουν ανασκοπηθεί μέχρι τώρα όλες οι δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελετά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της εβδομαδιαίας υποδόριας σεμαγλουτίδης 2,4 mg, σε ενήλικες με υπέρβαρο και παχυσαρκία, ανεξαρτήτως της παρουσίας σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, βάσει των νεότερων διαθέσιμων δεδομένων.

Υλικό – Μέθοδοι: Αναζητήθηκαν στις βάσεις δεδομένων PubMed και ClinicalTrials.gov, διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συνέκριναν την εβδομαδιαία υποδόρια σεμαγλουτίδη 2,4 mg με εικονικό σκεύασμα (placebo), σε ενήλικες με υπέρβαρο και παχυσαρκία, έως και τον Οκτώβριο 2022. Κύριες εκβάσεις ήταν η ποσοστιαία αλλαγή του σωματικού βάρους και η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ μελετήθηκαν ακόμα η απόλυτη μεταβολή στο σωματικό βάρος, στην περιφέρεια μέσης, η επίτευξη στόχων ελάττωσης βάρους κατά 5%, 10% και 15%, η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα και η πιθανότητα διακοπής του σκευάσματος.

Αποτελέσματα: Επιλέξιμες κρίθηκαν 7 μελέτες (5.727 συμμετέχοντες). Η σεμαγλουτίδη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική ποσοστιαία ελάττωση του σωματικού βάρους [MD -11,53%, 95% CI (-14,21 έως -8,86)]. Η ομάδα παρέμβασης εμφάνισε συχνότερα ανεπιθύμητες ενέργειες [OR 1,56, 95% CI (1,27 έως 1,91)]. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση στην περιφέρεια μέσης και στο σωματικό βάρος, με τη χρήση σεμαγλουτίδης [MD -8,73 cm, 95% CI (-10,57 έως -6,88)], [MD -11,14 kg, 95% CI (-13,71 έως -8,58)], αντίστοιχα, και οι στόχοι ελάττωσης του βάρους κατά 5%, 10% και 15% επιτεύχθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στις ομάδες της σεμαγλουτίδης [OR 9,49, 95% CI (6,74 έως 13,35)], [OR 12,61, 95% CI (9,70 έως 16,40)], [OR 14,38, 95% CI (10,55 έως 19,62)], αντίστοιχα. Όσοι έλαβαν σεμαγλουτίδη είχαν τριπλάσιο κίνδυνο γαστρεντερικών διαταραχών και ήταν πιθανότερο να διακόψουν το σκεύασμα [OR 1,6, 95% CI (1,36 έως 2,54)]. Δεν ανιχνεύθηκε σημαντική διαφορά στην εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Συμπεράσματα: Η μελέτη αυτή τεκμηριώνει την αποτελεσματικότητα της εβδομαδιαίας υποδόριας σεμαγλουτίδης 2,4 mg. Παράλληλα, δεν ανιχνεύθηκε αξιοσημείωτη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων εκδηλώσεων κατά τη χορήγηση.

¹ Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

² Μονάδα Τεκμηριωμένης Ιατρικής & Κλινικής Έρευνας, Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ

Εισαγωγή

Η παχυσαρκία αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στον δυτικό κόσμο, έχοντας υπολογιστεί ότι στην Ευρώπη για το 2022 αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου, οδηγώντας σε 1,2 εκατομμύρια θανάτους ετησίως. Σύμφωνα με τα δεδομένα του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας, με βάση υπολογισμούς μέχρι και το 2016, υπέρβαρο ή παχυσαρκία εμφανίζει το 59% των ενηλίκων στην Ευρώπη, ενώ τα μεγαλύτερα ποσοστά βρίσκονται σε χώρες της Μεσογείου και της Ανατολικής Ευρώπης και είναι διαρκώς αυξανόμενα τις τελευταίες δεκαετίες, ιδίως σε χώρες με χαμηλότερο βιοτικό επίπεδο.¹ Άτομα με Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index – BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ φαίνεται να διατρέχουν κίνδυνο μείωσης του προσδόκιμου επιβίωσης και αύξησης της νοσηρότητας από καρδιαγγειακή νόσο, νεφρική νόσο, ηπατική νόσο και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2).² Παράλληλα, η ολική θνητότητα φαίνεται να αυξάνεται κατά 30% για κάθε αύξηση του BMI κατά 5 kg/m^2 πάνω από το όριο των 25 kg/m^2 .

Στον αντίποδα, μείωση του σωματικού βάρους έχει δείξει να έχει ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία, ακόμα και σε ποσοστά ελάττωσης κατά 5%, με σημαντική ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου να παρατηρείται κατά την επίτευξη ελάττωσης του ΣΒ $\geq 10\%$ του αρχικού.³

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία για τη Μελέτη της Παχυσαρκίας (European Association for the Study of Obesity – EASO) συνιστά φαρμακευτική αντιμετώπιση σε άτομα με BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ή BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ και με μία τουλάχιστον σχετιζόμενη με την παχυσαρκία συννοσηρότητα, εφόσον έχει γίνει ανεπιτυχής προσπάθεια για απώλεια βάρους στο παρελθόν με αλλαγή στον τρόπο ζωής, ενώ οφείλει να γίνεται διερεύνηση της επιλογής για χειρουργική αντιμετώπιση σε άτομα με σοβαρή παχυσαρκία (BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$).^{1,4}

Διαχρονικά, η παρέμβαση στον τρόπο ζωής υπήρξε η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος, με ποικίλα αποτελέσματα και συνήθως δυσκολία στη διατήρηση της απώλειας βάρους σε βάθος χρόνου. Μέχρι πρότινος, οι συντηρητικές θεραπευτικές προσεγγίσεις δεν είχαν δείξει την επιθυμητή αποτελεσματικότητα, ενώ η βαριατρική αποτελεί την πλέον υποσχόμενη λύση, χωρίς ωστόσο να είναι πάντοτε η

ασφαλέστερη επιλογή, με πολλαπλές αντενδείξεις, αλλά και με την αναμενόμενη περιεγχειρητική και μετεγχειρητική νοσηρότητα.^{5,6}

Το τελευταίο χρονικό διάστημα, κερδίζουν ραγδαία έδαφος τα ινκρετινομιμητικά φάρμακα, με πρόσφατη την έγκριση της εβδομαδιαίας υποδόριας σεμαγλουτίδης σε δόση 2,4 mg από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, για χορήγηση σε άτομα με παχυσαρκία ή υπέρβαρο, με τουλάχιστον μία συννοσηρότητα που σχετίζεται με το αυξημένο σωματικό βάρος, με βάση τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα κλινικών δοκιμών φάσης III που συνέκριναν τη σεμαγλουτίδη με εικονικό φάρμακο.

Η σεμαγλουτίδη είναι ένα ανάλογο του GLP-1 (glucagon-like peptide-1), με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1 εβδομάδας, που δίνει το πλεονέκτημα της εβδομαδιαίας χορήγησης. Όπως και το ενδογενές GLP-1, οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης μεταγευματικά και σε μείωση παραγωγής γλυκαγόνης, σε περιόδους όπου η γλυκόζη στο αίμα είναι σε υψηλά επίπεδα, ενώ γενικά δεν οδηγεί σε υπογλυκαιμίες, λόγω ουδέτερης επίδρασης στην έκκριση γλυκαγόνης όταν η γλυκόζη βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα. Παραγωγή του GLP-1 έχει ανιχνευθεί και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, με μία από τις πλειοτροπικές του δράσεις να οδηγεί στην επέλευση αισθήματος κορεσμού νευρογενώς αναστέλλοντας την όρεξη για λήψη φαγητού. Επιπλέον, οι GLP-1 αγωνιστές φαίνεται να έχουν ρόλο στη μείωση της απόπτωσης των β-κυττάρων του παγκρέατος και να επιδρούν και εξωπαγκρεατικά, με μείωση της φλεγμονής, αύξηση της νατριούρησης και βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας.⁷

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται κατά τη χρήση της σεμαγλουτίδης είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές, κυρίως ναυτία, έμετοι, διαταραχές των κενώσεων, ενώ έχει παρατηρηθεί και αυξημένη συχνότητα διαταραχών από το χοληφόρο σύστημα, χωρίς μέχρι στιγμής να στοιχειοθετείται, με βάση τα τελευταία δεδομένα, κίνδυνος για οξεία παγκρεατίτιδα.⁸ Λόγω της ταχείας μείωσης των επιπέδων γλυκόζης του αίματος, υπάρχει ο κίνδυνος επιδείνωσης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας των ασθενών με ΣΔτ2, ενώ, επίσης, είναι υπαρκτός ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας κατά τη συγχορήγηση με ορισμένα αντιδιαβητικά

φάρμακα, όπως η ινσουλίνη. Τέλος, στις αντενδείξεις περιλαμβάνονται το ιστορικό μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς ή πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN), η κύηση και ο θηλασμός, ενώ στις επίσημες οδηγίες του σκευάσματος συνιστάται προσοχή στη χορήγηση σε άτομα με ιστορικό οξείας παγκρεατίτιδας.⁹

Την τελευταία τριετία έχει δημοσιευθεί πληθώρα κλινικών μελετών, ποικίλων χαρακτηριστικών, περιορισμών και αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις οι οποίες έχουν δημοσιευθεί μέχρι και τον Οκτώβριο 2022 και αφορούσαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της υποδόριας σεμαγλουτίδης στην αυξημένη δόση που χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο με σκοπό την απώλεια βάρους, δεν συμπεριλαμβάνουν τα αποτελέσματα όλων των διαθέσιμων κλινικών δοκιμών. Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης είναι η μελέτη της αποτελεσματικότητας της εβδομαδιαίας υποδόριας σεμαγλουτίδης σε δόση 2,4 mg, με βάση τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι τώρα διαθέσιμα, καθώς και ο προσδιορισμός της φύσης και της συχνότητας των σχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Υλικό – Μέθοδοι

Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).¹⁰

Στρατηγική αναζήτησης. Για τη συστηματική ανασκόπηση έγινε αναζήτηση στη βιβλιογραφική βάση Medline (μέσω του PubMed) και στη βάση δεδομένων του ClinicalTrials.gov, μέχρι και την 18^η Οκτωβρίου 2022. Η αναζήτηση έγινε στην αγγλική γλώσσα και οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν για τη Medline: overweight, obesity, semaglutide, ενώ εφαρμόστηκε το φίλτρο για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές της Cochrane¹¹. Στη βάση δεδομένων του ClinicalTrials.gov χρησιμοποιήθηκαν οι όροι αναζήτησης semaglutide AND obesity, με το φίλτρο που παρείχε η μηχανή αναζήτησης για δοκιμές που είχαν δημοσιοποιήσει αποτελέσματα.

Κριτήρια επιλεξιμότητας. Επιλέξιμες, σύμφωνα με το πρωτόκολλο που είχε οριστεί, ήταν δι-

πλά-τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, διάρκειας τουλάχιστον 52 εβδομάδων (ενός έτους), που συνέκριναν την επίδραση της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης σεμαγλουτίδης σε δόση 2,4 mg με εικονικό φάρμακο (placebo), σε ενήλικες με υπέρβαρο και παχυσαρκία, με ή χωρίς ΣΔτ2. Επιλέχθηκαν μελέτες οι οποίες παρουσίαζαν αποτελέσματα για τα καταληκτικά σημεία ενδιαφέροντος, δηλαδή ποσοστιαία και απόλυτη μεταβολή στο σωματικό βάρος και την περιφέρεια μέσης, τη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, τη συχνότητα των σχετιζόμενων με το γαστρεντερικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών και, τέλος, τη συχνότητα διακοπής της συμμετοχής στη μελέτη λόγω αυτών.

Διαδικασία επιλογής μελετών. Τα αποτελέσματα από την αναζήτηση στη Medline μεταφέρθηκαν σε λογισμικό διαχείρισης βιβλιογραφικών αναφορών. Αρχικά εντοπίστηκαν οι διπλότυπες εγγραφές και στη συνέχεια έγινε, επιπλέον, σύγκριση με τα αποτελέσματα που απέφερε η αναζήτηση στο ClinicalTrials.gov. Ακολούθησε επιλογή των μελετών με βάση τον τίτλο και σε επίπεδο περίληψης, όπου αποκλείστηκαν μελέτες οι οποίες δεν πληρούσαν τα κριτήρια που είχαν τεθεί, όπως για παράδειγμα μελέτες όπου χρησιμοποιούνταν σεμαγλουτίδη σε από του στόματος μορφή, ή δεν αποτελούσαν διπλά-τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Τέλος, σε επίπεδο ανάγνωσης πλήρους κειμένου των υπόλοιπων μελετών, επιλέχθηκαν εκείνες οι δοκιμές οι οποίες ήταν κατάλληλες για τη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, σύμφωνα με τα κριτήρια που είχαν τεθεί από το πρωτόκολλο.

Διαδικασία εξαγωγής δεδομένων. Από τις επιλέξιμες μελέτες εξάχθηκαν στοιχεία ως προς τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία, δηλαδή την ποσοστιαία μεταβολή του σωματικού βάρους και τον αριθμό των συμμετεχόντων που παρουσίασαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια (οι οποίοι είχαν λάβει έστω και μία δόση από τη σεμαγλουτίδη ή το σκεύασμα placebo). Επιπλέον, καταγράφηκαν τα αποτελέσματα που αφορούσαν στην επίτευξη μείωσης του σωματικού βάρους κατά 5%, 10% και 15% από το αρχικό, τη μεταβολή του σωματικού βάρους σε κιλά και την αλλαγή στην περιμέτρο της μέσης σε εκατοστά. Τέλος, όσον αφορά το προφίλ ασφαλείας της σεμαγλουτίδης, καταγράφηκαν ο αριθμός των συμμετεχόντων που εμφάνισαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια που αφορού-

σε στο γαστρεντερικό σύστημα, ο αριθμός των συμμετεχόντων που εμφάνισαν τουλάχιστον μία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της περιόδου της δοκιμής (on-treatment period), καθώς και ο αριθμός των ατόμων που διέκοψαν τη συμμετοχή τους στη μελέτη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

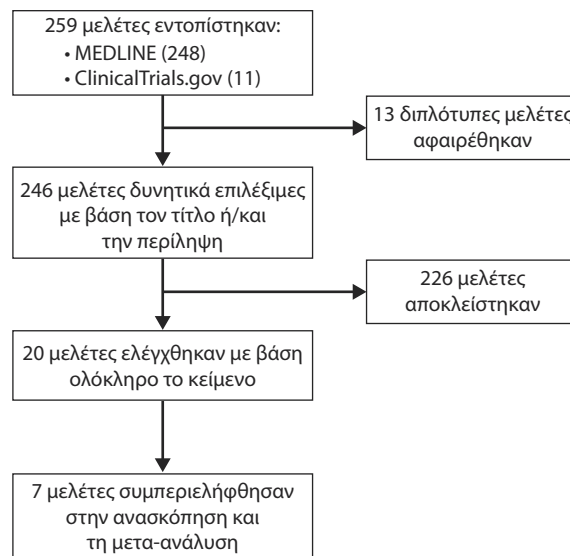
Τα δεδομένα που ανακτήθηκαν από τις μελέτες συγκεντρώθηκαν σε φύλλα επεξεργασίας στο πρόγραμμα Microsoft Excel. Η εξαγωγή δεδομένων και ο έλεγχός τους έγινε από έναν ερευνητή.

Στατιστική ανάλυση. Λόγω της αναμενόμενης ετερογένειας μεταξύ των μελετών χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο τυχαίων επιδράσεων με στάθμιση ως προς το ανάστροφο της διακύμανσης (inverse variance random effects model). Για τις συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η μέση διαφορά (mean difference – MD), με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval – CI). Για τον υπολογισμό του δείκτη ετερογένειας τ^2 αξιοποιήθηκε ο restricted maximum likelihood estimator και η διόρθωση Knapp-Hartung για τα διαστήματα εμπιστοσύνης. Για τις διχότομες εκβάσεις υπολογίστηκαν ο λόγος πιθανοτήτων (odds ratio – OR) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης, με εκτίμηση της ετερογένειας μέσω του μοντέλου DerSimonian-Laird. Η ανάλυση έγινε με τη χρήση του πακέτου 'meta' στο λογισμικό RStudio.

Εκτίμηση του κινδύνου συστηματικού σφάλματος / μεροληψίας (Risk-of-Bias). Εκτιμήθηκε ο κίνδυνος μεροληψίας των μελετών για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (ποσοστιαία μεταβολή στο σωματικό βάρος των συμμετεχόντων), για κάθε μία μελέτη που συμπεριελήφθηκε, χρησιμοποιώντας το Cochrane Risk-of-Bias tool version 2 για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.¹²

Αποτελέσματα

Αποτελέσματα αναζήτησης. Η αναζήτηση στη βάση δεδομένων Medline απέφερε συνολικά 248 αποτελέσματα. Παράλληλα, έγινε αναζήτηση μη δημοσιευμένων μελετών, που είχαν ωστόσο ολοκληρωθεί και ανέφεραν αποτελέσματα, στο ClinicalTrials.gov, όπου βρέθηκαν 11 σχετικές μελέτες. Οι μελέτες αυτές αφαιρέθηκαν κατά τη διαδικασία του αποκλεισμού διπλότυπων εγγραφών. Οι ανωτέρω πηγές χρησιμοποιήθηκαν, όμως, για την ανάκτηση κάποιων



Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής επιλογής μελετών.

δεδομένων τα οποία δεν αναφέρονταν στις δημοσιευμένες μελέτες που αναλύθηκαν. Εντέλει, ο αριθμός των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα ανασκόπηση και στη μετα-ανάλυση ήταν 7. Η διαδικασία επιλογής των μελετών φαίνεται στο διάγραμμα ροής (Σχήμα 1).

Οι μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια αποτελούσαν τις μελέτες του προγράμματος STEP (Sema-glutide Treatment Effect in People with obesity), αποτελέσματα των οποίων είχαν δημοσιευθεί από τον Φεβρουάριο 2021 μέχρι και τον Οκτώβριο 2022.¹³⁻¹⁹ Οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, καθώς και τα βασικά χαρακτηριστικά τους, περιλαμβάνονται στον Πίνακα 1, ενώ στον Πίνακα 2 φαίνονται βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στις κλινικές δοκιμές κατά τη φάση της τυχαιοποίησης στους δύο βραχίονες.

Οι μελέτες STEP. Στις αρχές του έτους 2021 ξεκίνησαν να δημοσιεύονται τα πρώτα αποτελέσματα από το πρόγραμμα STEP, μια σειρά από διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες φάσης III, που συνέκριναν τη σεμαγλουτίδη 2,4 mg σε υποδόρια εβδομαδιαία έγχυση με αντίστοιχο placebo, μικρότερες δόσεις σεμαγλουτίδης ή και με τη λιραγλουτίδη.

Οι μελέτες STEP 1, STEP 2, STEP 3, STEP 4, STEP 5, STEP 6 και STEP 8 είχαν, έως και τα τέλη Οκτωβρίου 2022 οπότε και έλαβε χώρα η αναζήτηση της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, δη-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης.

Όνομα μελέτης	Ερευνητές	Έτος δημοσίευσης	Τόπος διεξαγωγής	Διάρκεια (εβδομάδες)	Παρέμβαση	Σύγκριση	Προτεϋν καταληκτικό σημείο	Παρουσία ΣΔγ2	Αριθμός συμμετεχόντων	Ομάδα παρέμβασης	
										Ομάδα παρέμβασης	Ομάδα ελέγχου
STEP 1	Wilding et al.	2021	Ασία, Ευρώπη, Β. Αμ. Ν. Αμ.	68	Σεμαγλουπιδή 2,4 mg	placebo	% μεταβολή ΣΒ ελάττωση ΣΒ κατά 5%	OXI	1.961	1.306	655
STEP 2	Davies et al.	2021	Ασία, Ευρώπη, Β. Αμ., Ν. Αμ., Μ. Ανατολή, Ν. Αφρική	68	Σεμαγλουπιδή 2,4 ή 1,7 mg	placebo	% μεταβολή ΣΒ ελάττωση ΣΒ κατά 5%	NAI	1210	404	403
STEP 3	Wadden et al.	2021	Β. Αμ.	68	Σεμαγλουπιδή 2,4 mg και εντατικοποιημένη αλλαγή τρόπου ζωής	placebo	% μεταβολή ΣΒ ελάττωση ΣΒ κατά 5%	OXI	611	407	204
STEP 4	Rubino et al.	2021	Ευρώπη, Β. Αμ., Μ. Ανατολή, Ν. Αφρική	68	Σεμαγλουπιδή 2,4 mg	placebo (μετά την 20ή εβδομάδα)	% μεταβολή ΣΒ	OXI	902	535	268
STEP 5	Garvey et al.	2022	Ευρώπη, Β. Αμ.	104	Σεμαγλουπιδή 2,4 mg	placebo	% μεταβολή ΣΒ ελάττωση ΣΒ κατά 5%	OXI	304	152	152
STEP 6	Kadowaki et al.	2022	Ασία	68	Σεμαγλουπιδή 2,4 ή 1,7 mg	placebo	% μεταβολή ΣΒ ελάττωση ΣΒ κατά 5%	Ορισμένοι συμμετέ- χοντες	401	199	101
STEP 8	Rubino et al.	2022	Β. Αμ.	68	Σεμαγλουπιδή 2,4 mg	placebo ή λιωρά/λουπιδή	% μεταβολή ΣΒ	OXI	338	126	85

* ΣΒ: Σωματικό Βάρος, Β. Αμ.: Βόρεια Αμερική, Ν. Αμ.: Νότια Αμερική, Μ. Ανατολή: Μέση Ανατολή, Ν. Αφρική: Νότια Αφρική

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων πριν την τυχαιοποίηση στους δύο βραχύνες των μελετών (ομάδα παρέμβασης –έλαβε σεμιγλουτίδη 2,4 mg– και ομάδα ελέγχου –έλαβε placebo). Στη μελέτη STEP 4 τα χαρακτηριστικά στον πίνακα είναι αυτά κατά την 20ή εβδομάδα της μελέτης (προ της τυχαιοποίησης).

Όνομα μελέτης	Μέσο ΣΒ (kg) στην ομάδα παρέμβασης	Μέσο ΣΒ (kg) στην ομάδα ελέγχου	Μέσο BMI (kg/m ²) στην ομάδα παρέμβασης	Μέσο BMI (kg/m ²) στην ομάδα ελέγχου	Περίμετρος μέσης (cm) στην ομάδα παρέμβασης	Περίμετρος μέσης (cm) στην ομάδα ελέγχου	Μέση ηλικία συμμετεχόντων στην ομάδα παρέμβασης	Μέση ηλικία συμμετεχόντων στην ομάδα ελέγχου	Ποσοστό γυναικών στην ομάδα παρέμβασης %	Ποσοστό γυναικών στην ομάδα ελέγχου %
STEP 1	105,4 ± 22,1	105,2 ± 21,5	37,8 ± 6,7	38 ± 6,5	114,6 ± 14,8	114,8 ± 14,4	46 ± 13	47 ± 12	73,1	76
STEP 2	99,9 ± 22,5	100,5 ± 20,9	35,9 ± 6,4	35,7 ± 6,3	114,5 ± 14,3	115,5 ± 13,9	55 ± 11	55 ± 11	55,2	47,1
STEP 3	106,9 ± 22,8	103,7 ± 22,9	38,1 ± 6,7	37,8 ± 6,9	113,6 ± 15,1	111,8 ± 16,2	46 ± 13	46 ± 13	77,4	88,2
STEP 4	96,5 ± 22,5	95,4 ± 22,7	34,5 ± 6,9	34,1 ± 7,1	105,5 ± 15,9	104,7 ± 16,9	47 ± 12	46 ± 12	80,2	76,5
STEP 5	105,6 ± 20,8	106,5 ± 23,1	38,6 ± 6,7	38,5 ± 7,2	115,8 ± 14,3	115,7 ± 15,5	47,3 ± 11,7	47,4 ± 10,3	80,9	74,3
STEP 6	86,9 ± 16,5	90,2 ± 15,1	32 ± 4,6	31,9 ± 4,2	103,8 ± 11,8	103,8 ± 9,9	52 ± 12	50 ± 9	43	26
STEP 8	102,5 ± 25,3	108,8 ± 23,1	37 ± 7,4	38,8 ± 6,5	111,8 ± 16,3	113,5 ± 15	48 ± 14	51 ± 12	81	77,6

*ΣΒ: Σωματικό Βάρος, BMI: Body Mass Index (Δείκτης Μάζας Σώματος)

** Το σύμβολο ± αναφέρεται στην τυπική απόκλιση

μοσιεύσει αποτελέσματα. Παρουσιάζουν μεταξύ τους αρκετά σημαντική ομοιογένεια, ως προς τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τις εκβάσεις που υπολογίσθηκαν αλλά και ως προς τα συμπεράσματά τους. Παρά τις πολλές ομοιότητες στον σχεδιασμό, υπήρξαν κάποιες διαφοροποιήσεις ως προς τα χαρακτηριστικά των μελετών.

Κοινά χαρακτηριστικά μελετών STEP. Οι συμμετέχοντες στις μελέτες STEP αποτελούσαν ενήλικες, με τουλάχιστον μία αναφερόμενη αποτυχημένη προσπάθεια απώλειας βάρους στο παρελθόν με παρέμβαση στον τρόπο ζωής και με Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) πάνω από 30 kg/m² ή πάνω από 27 kg/m² και μία τουλάχιστον σχετιζόμενη με το βάρος συννοσηρότητα (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σύνδρομο υπνικής άπνοιας, καρδιαγγειακή νόσο). Ο ΣΔτ2 αποτελούσε μία από τις συννοσηρότητες στις 2 από τις 7 μελέτες (STEP 2 και STEP 6).

Κριτήρια αποκλεισμού συμμετεχόντων για όλες τις μελέτες αποτελούσαν το ιστορικό χρόνιας παγκρεατίτιδας, ή πρόσφατης οξείας παγκρεατίτιδας, το ιστορικό πρόσφατης χειρουργικής ή φαρμακευτικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας και επιπλέον αποκλείστηκαν συμμετέχοντες με ιστορικό ή οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκίνου θυρεοειδούς, ιστορικό παθήσεων του θυρεοειδούς, ιστορικό κακοήθειας την τελευταία πενταετία, χρόνιας νεφρικής νόσου με eGFR < 15 ml/min, καρδιακής ανεπάρκειας σταδίου IV κατά NYHA. Για τις μελέτες όπου στα κριτήρια επιλογής περιλαμβανόταν η απουσία ιστορικού σακχαρώδη διαβήτη αυτό εξασφαλιζόταν από τον σχεδιασμό της μελέτης με τον αποκλεισμό των συμμετεχόντων οι οποίοι είχαν ιστορικό ΣΔτ2 ή επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) ≥ 6,5%.

Κατά τη διεξαγωγή των μελετών, παράλληλα με τη χρήση ενεργού φαρμάκου ή placebo, υπήρχε πρόγραμμα υποστήριξης αλλαγής του τρόπου ζωής όλων των συμμετεχόντων, με μείωση του προσλαμβανόμενου ποσού θερμίδων και άσκηση, ενώ επιπλέον, ακολουθούνταν τακτική συμβουλευτική και παρακολούθηση από εξειδικευμένους επαγγελματίες υγείας.

Το πρόγραμμα περιελάμβανε σε κάθε μελέτη μια περίοδο προσαρμογής της δόσης της σεμαγλουτίδης ή του placebo, μέχρι τα 2,4 mg υποδόριας εβδομαδιαίας σεμαγλουτίδης. Αν η ανώτερη δόση

δεν ήταν ανεκτή, γινόταν αναπροσαρμογή στην αμέσως μικρότερη ανεκτή δόση. Τέλος, σε όλες τις μελέτες, με το πέρας της περιόδου ενεργού παρέμβασης, ακολούθησαν 7 εβδομάδες παρακολούθησης.

Σε γενικές γραμμές, φάνηκε σε όλες τις μελέτες να υπερτερεί η υποδόρια σεμαγλουτίδη σε δόση 2,4 mg εβδομαδιαίως έναντι του placebo, όσον αφορά στη μείωση του σωματικού βάρους και στη μείωση της περιφέρειας της μέσης. Παράλληλα, σε όλες τις μελέτες η σεμαγλουτίδη οδηγούσε σε εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα με μεγαλύτερη συχνότητα, σε σύγκριση με το placebo. Δεν ήταν, ωστόσο, κοινά τα συμπεράσματα που αφορούσαν στη διακοπή της λήψης του σκευάσματος λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σε όλες τις μελέτες, ή την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαφορές των μελετών STEP. Η μελέτη STEP 2 περιελάμβανε εξολοκλήρου συμμετέχοντες που έπασχαν από ΣΔτ2, ενώ στη μελέτη STEP 6 συμμετείχαν άτομα με και χωρίς ΣΔτ2. Κατά τον σχεδιασμό της μελέτης STEP 6, τα κριτήρια συμμετοχής ήταν αυστηρότερα, με απαιτούμενο BMI ≥ 27 kg/m² και δύο τουλάχιστον σχετιζόμενες συννοσηρότητες ή BMI ≥ 35 kg/m² και μία ή περισσότερες συννοσηρότητες (με απαραίτητη την παρουσία υπέρτασης ή δυσλιπιδαιμίας ή, στην Ιαπωνία, ΣΔτ2). Στις υπόλοιπες μελέτες που περιλαμβάνονται σε αυτή την ανασκόπηση δεν συμμετείχαν ασθενείς που έπασχαν από ΣΔτ2.

Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι η STEP 6 ήταν η μοναδική μελέτη η οποία έλαβε χώρα στην Ανατολική Ασία (Ν. Κορέα και Ιαπωνία) και συμμετείχαν αποκλειστικά ασιατικής καταγωγής άτομα, ενώ σε όλες τις υπόλοιπες μελέτες συμμετείχαν άτομα οποιασδήποτε φυλής, με το μεγαλύτερο μέρος αυτών να είναι Καυκάσιοι.

Η μελέτη STEP 3 περιελάμβανε ως παράλληλη παρέμβαση στον τρόπο ζωής των συμμετεχόντων πιο εντατικό πρόγραμμα διατροφής και άσκησης από τις υπόλοιπες, καθώς και στενότερη παρακολούθηση και συμπεριφορική θεραπεία. Η μελέτη STEP 4 διέφερε από τις υπόλοιπες ως προς τον σχεδιασμό της, καθώς κατά τις πρώτες 20 εβδομάδες όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν σεμαγλουτίδη σε δόση σταδιακά αυξανόμενη, έως και τα 2,4 mg εβδομαδιαίως και έπειτα έγινε η τυχαιοποίηση σε ομάδα

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
STEP1	Semaglutide 2.4mg	Placebo	Favours Semaglutide 2.4mg	0.154	+	+	+	+	+	+
STEP 2	Semaglutide 2.4mg	Placebo	Favours Semaglutide 2.4mg	0.153	+	+	+	+	+	+
STEP 3	Semaglutide 2.4mg	Placebo	Favours Semaglutide 2.4mg	0.145	+	+	+	+	+	+
STEP 4	Semaglutide 2.4mg	Placebo	Favours Semaglutide 2.4mg	0.151	+	+	+	+	+	+
STEP 5	Semaglutide 2.4mg	Placebo	Favours Semaglutide 2.4mg	0.127	+	+	+	+	+	+
STEP 6	Semaglutide 2.4mg	Placebo	Favours Semaglutide 2.4mg	0.143	+	+	+	+	+	+
STEP 8	Semaglutide 2.4mg	Placebo	Favours Semaglutide 2.4mg	0.125	+	+	+	+	+	+

D1	Randomisation process	
D2	Deviations from the intended interventions	
D3	Missing outcome data	
D4	Measurement of the outcome	
D5	Selection of the reported result	

+	Low risk
!	Some concerns
-	High risk

Σχήμα 2. Κίνδυνος συστηματικού σφάλματος για την ποσοστιαία αλλαγή του βάρους.

παρέμβασης, όπου συνεχίστηκε η αγωγή με σεμαγλουτίδη, και σε ομάδα ελέγχου. Ο στόχος αυτής της διαμόρφωσης της κλινικής δοκιμής ήταν να εξεταστεί η επίδραση της διακοπής της λήψης σεμαγλουτίδης στο βάρος, όπου από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε στην πλειονότητα των περιπτώσεων οι συμμετέχοντες να ανακτούν σε έναν βαθμό το σωματικό βάρος που είχαν χάσει. Ειδοποιός διαφορά της μελέτης STEP 5 ήταν η παράτασή της σε βάθος χρόνου 2 ετών (104 εβδομάδες), ενώ οι υπόλοιπες μελέτες κινήθηκαν στο ίδιο χρονικό πλαίσιο των 68 εβδομάδων.

Υπολογισμός του RiskofBias. Στο Σχήμα 2 φαίνεται ότι ο κίνδυνος συστηματικού σφάλματος/μεροληψίας για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (ποσοστιαία αλλαγή του βάρους) όπως υπολογίστηκε με το Risk-of-Bias tool 2.0 της Cochrane είναι χαμηλός.¹²

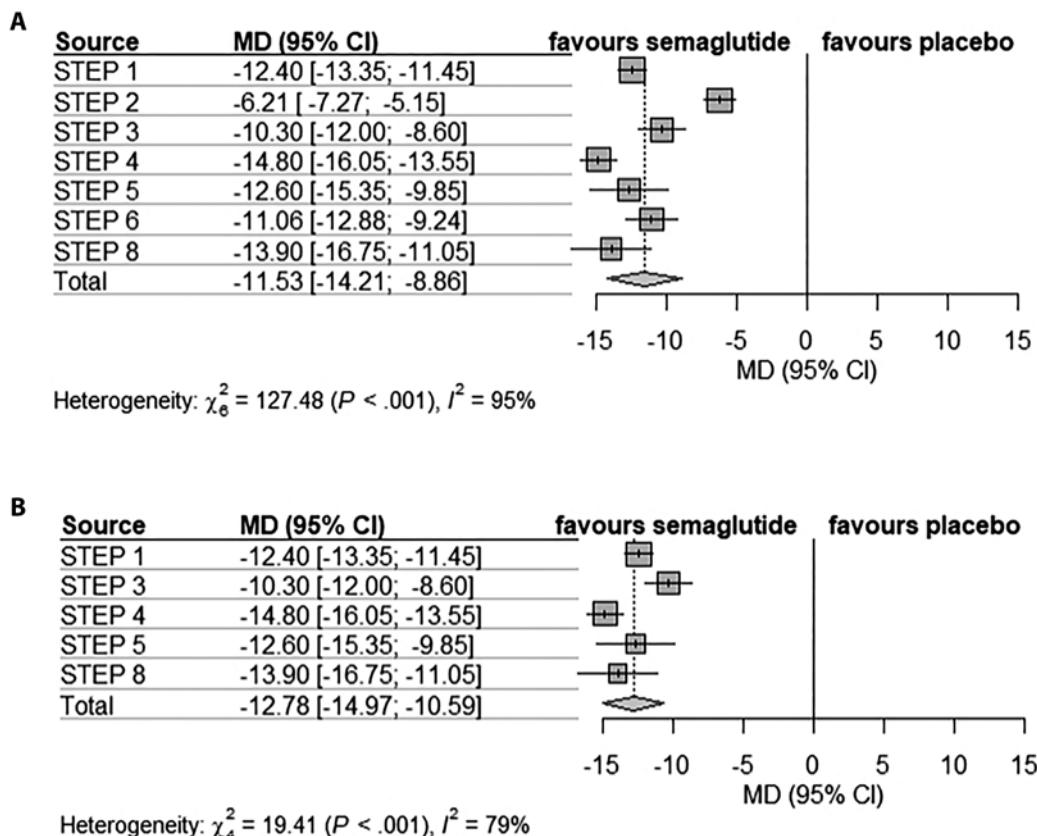
Μετα-ανάλυση

Ποσοστιαία μεταβολή του σωματικού βάρους. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης ανέδειξαν διαφορά κατά 11,53% στη μέση ποσοστιαία μείωση του ΣΒ, υπέρ της ομάδας όπου είχε χορηγηθεί σεμαγλουτίδη [MD -11,53%, CI 95% (-14,21 έως -8,86), I² 95%]. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας, χωρίς τις μελέτες που περιελάμβαναν συμμετέχοντες με ΣΔτ2, όπου η ετερογένεια μειώθηκε και η μέση διαφορά στη μείωση του βάρους που επιτεύχθηκε στην ομάδα που έλαβε σεμαγλουτίδη

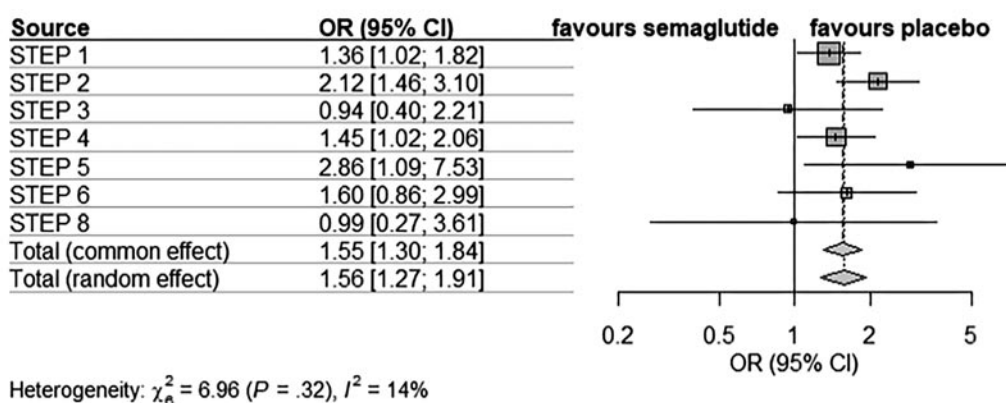
έναντι της ομάδας που έλαβε placebo ήταν μεγαλύτερη [MD -12,78%, 95% CI (-14,9 έως -10, 59)] (Σχήμα 3).

Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Όσον αφορά στην πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, αυτή ήταν μεγαλύτερη κατά 56% στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα σύγκρισης [OR 1,56, 95% CI (1,27 έως 1,91), I² 14%] (Σχήμα 4). Ο λόγος πιθανοτήτων για την εμφάνιση οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας, καθώς και για τις υπόλοιπες κατηγορίες ανεπιθύμητων ενεργειών της μετα-ανάλυσης, υπολογίστηκε με βάση τον αριθμό των συμμετεχόντων που εμφάνισε τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της μελέτης, δηλαδή την περίοδο κατά την οποία έλαβε τουλάχιστον μία δόση από τη σεμαγλουτίδη ή το εικονικό σκεύασμα και μία περίοδο παρακολούθησης έπειτα από αυτήν, η οποία σε όλες τις κλινικές δοκιμές είχε διάρκεια 7 εβδομάδων.

Μεταβολή στην περιφέρεια μέσης και στο σωματικό βάρος. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που αφορούσαν στη μεταβολή στην περιφέρεια της μέσης [μετρούμενη σε εκατοστά (cm)] και του ΣΒ [κατά κιλά (kg)] ανέδειξαν υπεροχή της σεμαγλουτίδης, με μέση διαφορά στην ελάττωση της περιφέρειας μέσης κατά 8,73 cm [MD -8,73 cm, 95% CI [-10,57 έως -6,88], I² 89%] και μέση διαφορά στη μείωση του βάρους κατά 11,14 kg [MD -11,14 kg, 95% CI (-13,71 έως -8,58), I² 94%]



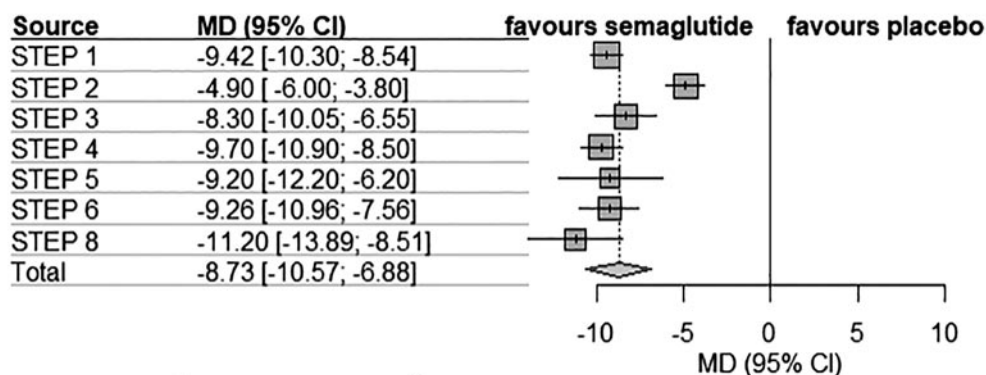
Σχήμα 3. Α. Μέση διαφορά στην ποσοστιαία αλλαγή του βάρους στην ομάδα παρέμβασης και την ομάδα ελέγχου, Β. ανάλυση εναισθησίας εξαιρώντας τις μελέτες που περιελάμβαναν συμμετέχοντες με ΣΔ τύπου 2, MD (μέση διαφορά – mean difference), CI (confidence interval).



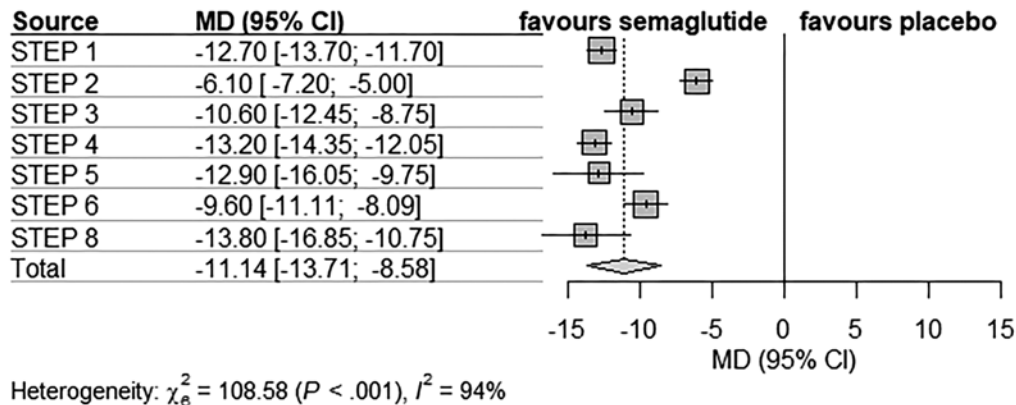
Σχήμα 4. Λόγος Πιθανοτήτων (Odds Ratio – OR) εμφάνισης οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας, CI (confidence interval).

(Σχήμα 5, Σχήμα 6). Επιπλέον, η μείωση του ΣΒ κατά 5%, 10% και 15% παρατηρήθηκε με σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα σε συμμετέχοντες που έλαβαν σεμαγλουτίδη σε σύγκριση με όσους έλαβαν placebo [OR 9,49, 95% CI (6,74 έως 13,35), I^2 81%], [OR 12,61, 95% CI (9,70 έως 16,40), I^2 57%], [OR 14,38, 95% CI (10,55 έως 19,62), I^2 42%], αντίστοιχα.

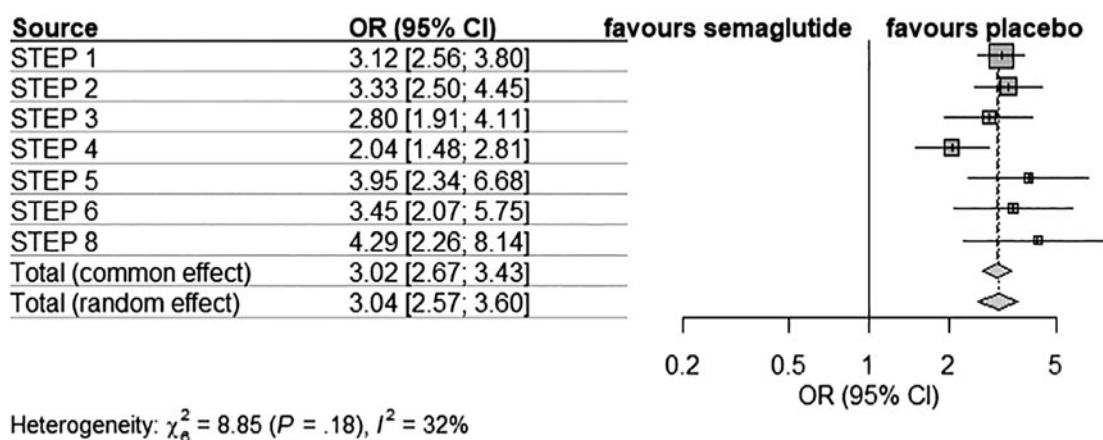
Ανεπιθύμητες ενέργειες. Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα ήταν αξιοσημείωτα συχνότερη με τη λήψη σεμαγλουτίδης σε σύγκριση με placebo [OR 3,04, 95% CI (2,57 έως 3,60), I^2 32%] (Σχήμα 7). Επιπλέον, κατά τη διάρκεια των μελετών, ήταν πιθανότερο να διακόψουν οι συμμετέχοντες που ελάμβαναν σεμα-



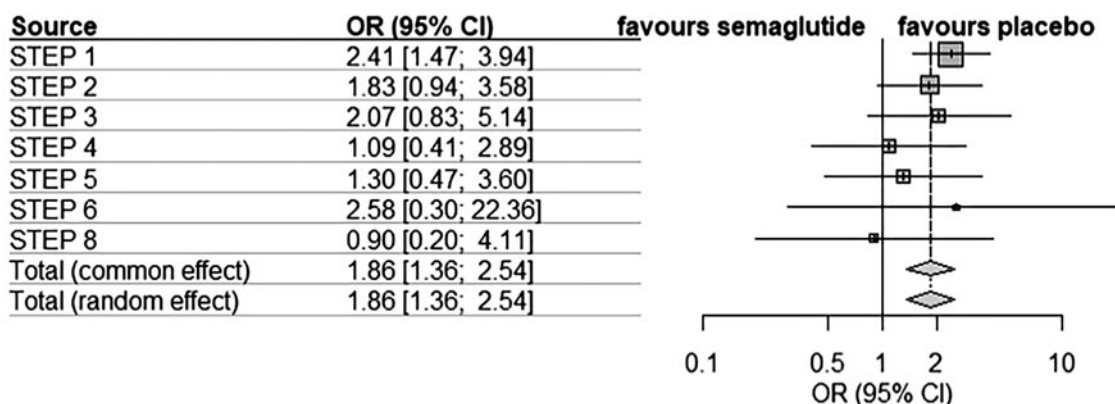
Σχήμα 5. Μεταβολή στην περιφέρεια μέσης σε cm, MD (mean difference), CI (confidence interval).



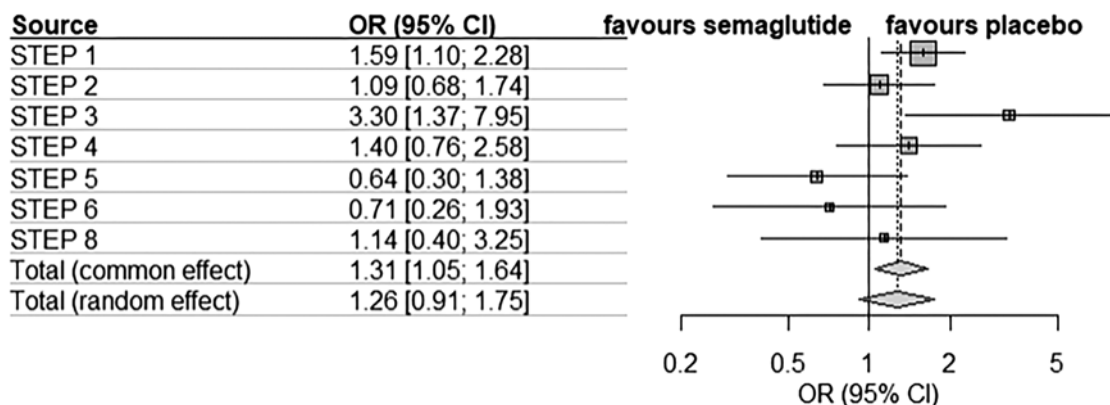
Σχήμα 6. Μεταβολή του βάρους σε kg, MD (mean difference), CI (confidence interval).



Σχήμα 7. Λόγος Πιθανοτήτων (Odds Ratio – OR) εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα, CI (confidence interval).



Σχήμα 8. Λόγος Πιθανοτήτων (Odds Ratio – OR) διακοπής της μελέτης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, CI (confidence interval).



Σχήμα 9. Λόγος Πιθανοτήτων (Odds Ratio – OR) εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, CI (confidence interval).

γλουτίδη τη λήψη της, παρά όσοι ελάμβαναν placebo [OR 1,86, 95% CI (1,36 έως 2,54), I^2 0%] (Σχήμα 8). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην πιθανότητα να εμφανίσει κάποιος σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια [OR 1,26, 95% CI (0,91 έως 1,75), I^2 45%] (Σχήμα 9).

Συζήτηση

Η παρούσα μετα-ανάλυση είχε σκοπό να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης 2,4 mg σεμαγλουτίδης σε άτομα με υπέρβαρο ή παχυσαρκία, βασισόμενη σε δεδομένα από όλες τις μελέτες που έχουν δημοσιεύσει αποτελέσματα έως και τον Οκτώβριο 2022. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η σεμαγλουτίδη πλεονεκτεί του εικονικού φαρμάκου

σε όλους τους τομείς που σχετίζονται με την απώλεια βάρους. Συγκεκριμένα, η χρήση της σεμαγλουτίδης, παράλληλα με αλλαγή στον τρόπο ζωής, βοήθησε να επιτευχθεί ο στόχος της απώλειας 15% του αρχικού βάρους με 14 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα στην ομάδα παρέμβασης. Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της περιφέρειας μέσης με τη χορήγηση σεμαγλουτίδης, κατά 8,7 cm, η οποία μάλιστα σε ορισμένους πληθυσμούς αντανάκλα πιο αξιόπιστα τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σχετιζόμενης με την παχυσαρκία.⁴

Όσον αφορά την ασφάλεια της σεμαγλουτίδης, όπως και σε άλλες προηγούμενες μετα-αναλύσεις,²⁰⁻²⁴ υπολογίζεται συχνότερη η εμφάνιση γαστρεντερικών διαταραχών με τη χορήγησή της, κατά περίπου 3 φορές. Τέτοιου είδους ανεπιθύμητες

ενέργειες οδήγησαν στη διακοπή της σεμαγλουτίδης κατά 1,9 φορές συχνότερα σε σύγκριση με το placebo. Οι διαταραχές αυτές έχει φανεί να είναι εντονότερες κατά την έναρξη της θεραπείας και να υποχωρούν με την ελάττωση της δόσης της σεμαγλουτίδης στη μεγαλύτερη ανεκτή. Σε σύγκριση με προηγούμενη μετα-ανάλυση όπου, συγκρίνοντας την εβδομαδιαία υποδόρια σεμαγλουτίδη 2,4 mg με placebo, υπολογίζεται αυξημένος κατά 1,6 φορές ο κίνδυνος για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες,²⁰ στην παρούσα μετα-ανάλυση δεν διαπιστώνεται διαφορά μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου.

Παρουσιάζει ενδιαφέρον η σημαντική ετερογένεια που παρατηρήθηκε όσον αφορά την ελάττωση του σωματικού βάρους και της περιφέρειας μέσης. Αυτή μπορεί να ερμηνευθεί πιθανώς στο πλαίσιο της διαφοράς στα μεγέθη και τα βασικά χαρακτηριστικά των δειγμάτων, καθώς και στις διαφορές στη διάρκεια των δοκιμών. Παρ' όλα αυτά, δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια κατά την ανάλυση στο κομμάτι της ασφάλειας της σεμαγλουτίδης.

Στα πλεονεκτήματα της μελέτης, η παρούσα μετα-ανάλυση είχε στη διάθεσή της μεγαλύτερο διαθέσιμο δείγμα, καθώς οι σχετικές δημοσιευμένες συστηματικές ανασκοπήσεις μέχρι την περίοδο αναζήτησης δεν περιλαμβάνουν όλες τις κλινικές δοκιμές που έχουν αποτελέσματα.²⁰⁻²⁴ Στη μελέτη αυτή δόθηκε έμφαση στα πιο σκληρά καταληκτικά σημεία της απόλυτης μεταβολής του σωματικού βάρους και της περιφέρειας μέσης. Ένα από τα χαρακτηριστικά αυτής της μελέτης ήταν ότι προσέδιδε ιδιαίτερη βαρύτητα στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη χορήγηση της σεμαγλουτίδης και έγινε προσπάθεια να διαπιστωθεί αν αυτές ήταν σημαντικές για τη δυνατότητα συνέχισης της λήψης του σκευάσματος. Πλεονέκτημά της, επίσης, αποτελεί το γεγονός ότι η διαδικασία αναζήτησης και επιλογής των μελετών έγινε για δημοσιευμένες και μη δημοσιευμένες μελέτες, ελατώνοντας, κατά το δυνατόν, το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Οι μελέτες που τελικά συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση είχαν χαμηλό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος, καθώς ήταν όλες διπλά-τυφλές τυχατοποιημένες κλινικές δοκιμές, που στηρίχθηκαν σε intention-to-treat αναλύσεις, διασφαλίζοντας έτσι την αξιοπιστία των συμπερασμάτων.

Στον αντίποδα, ένας από τους περιορισμούς των μελετών ήταν το πιθανό σφάλμα επιλογής στο δείγμα που συμμετείχε, καθώς υποδηλωνόταν η θέληση των συμμετεχόντων να μειώσουν δραστικά το σωματικό τους βάρος. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι, με εξαίρεση τη STEP 6, το δείγμα περιελάμβανε σε μεγαλύτερο ποσοστό λευκές γυναίκες, ηλικίας περίπου 45 ετών. Τέλος, δεν μπορεί κανείς να αγνοήσει την πιθανότητα μεροληψίας χορηγού, αφού όλες οι κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκαν χρηματοδοτήθηκαν από την κατασκευάστρια εταιρεία. Τέλος, η διαδικασία της επιλογής μελετών και εξαγωγής δεδομένων διενεργήθηκε από έναν μεμονωμένο ερευνητή.

Η σημασία της σεμαγλουτίδης στην απώλεια βάρους υπογραμμίζεται άλλη μία φορά με αυτή τη μελέτη. Αποτελεί ένα επιπρόσθετο όπλο στη φαρέτρα ιατρών που αναζητούν έναν τρόπο να βοηθήσουν ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζουν προβλήματα στην υγεία τους εξαιτίας του σωματικού τους βάρους. Ο βαθμός στον οποίο η σεμαγλουτίδη επιδρά στο σωματικό βάρος παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα στα πλαίσια κλινικών δοκιμών, μένει να αποδειχθεί στην πράξη κατά τη διάρκεια τόσο της λήψης της όσο και μετά τη διακοπή της από τους ασθενείς που στην παρούσα φάση τη λαμβάνουν. Έως τώρα, μελέτες με πραγματικά κλινικά δεδομένα (Real World Evidence) δείχνουν να υπάρχει σημαντική αποτελεσματικότητα, συγκρίσιμη με αυτή των κλινικών δοκιμών.^{25,26} Παράλληλα, προκύπτουν καινούρια ζητήματα που αφορούν τη χρήση της, όπως η διαθεσιμότητα του φαρμάκου και η καταλληλότητά της για όλους όσοι επιθυμούν την απώλεια βάρους.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η προοπτική χρήσης της σεμαγλουτίδης και σε άλλους τομείς, όπως στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας.²⁷ Συγκεκριμένα, αξίζουν αναφορά τα αποτελέσματα της μελέτης SELECT, όπου διερευνήθηκε το καρδιαγγειακό όφελος κατά τη χορήγηση σεμαγλουτίδης 2,4 mg, συγκριτικά με placebo, σε ενήλικες με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και BMI > 27 kg/m², οι οποίοι δεν έπασχαν από ΣΔτ2. Σε αυτήν τη μελέτη καταδεικνύεται η επίδραση της σεμαγλουτίδης στο σύμπλοκο πρωτεύον καταληκτικό σημείο – ελάττωση του κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακά

συμβάματα, εμφράγματος μυοκαρδίου και ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου—, όχι μόνο σε άτομα με ΣΔτ2, κάτι ήδη γνωστό με βάση παλαιότερα δεδομένα, αλλά και σε άτομα χωρίς ΣΔτ2. Η ευνοϊκή αυτή επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο πιθανώς να εμφανίζεται ανεξάρτητα από το ποσοστό απώλειας σωματικού βάρους, ενώ ταυτόχρονα φαίνεται να βελτιώνονται σε αυτή, όπως και σε προηγούμενες μελέτες, στο πλαίσιο απώλειας βάρους, άλλες παράμετροι επιβαρυντικές για την υγεία, όπως η υπνική άπνοια, ο ΣΔτ2 και η αρτηριακή υπέρταση.²⁸

Τέλος, το μέλλον υπόσχεται πολλά, όσον αφορά τη μελέτη των επιδράσεων και άλλων ινκρετινομιμητικών φαρμάκων στο σωματικό βάρος, όπως η τιρζεπατίδη, που πρόσφατα έλαβε έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων για χρήση προς την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και η οποία φαίνεται να οδηγεί σε ακόμα σημαντικότερη απώλεια βάρους.^{29,30}

Έως το 2035, με βάση τα μέχρι τώρα δεδομένα, προβλέπεται πάνω από το 50% του παγκόσμιου πληθυσμού, δηλαδή περίπου 4 δισεκατομμύρια άτομα ηλικίας άνω των 5 ετών, να έχει BMI > 25 kg/m².³¹ Ωστόσο, με τις νέες φαρμακολογικές προσεγγίσεις που προκύπτουν, όπως και με την περαιτέρω ευαισθητοποίηση της κοινωνίας για την αποφυγή πρόσληψης υπερβολικού βάρους, η προοπτική αυτό το μέλλον να αποφευχθεί, αρχίζει να φαίνεται πιθανή.

Abstract

Savva C, Bekiari E, Gigi E, Karagiannis T, Tsapas A. Efficacy and safety of once weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hellenic Diabetol Chron* 2025; 1: 49-63.

Introduction: Semaglutide is an antiobesity medication, lately approved after the initial results of clinical trials. However, not all published clinical trials have been reviewed by this point.

Aim: This systematic review and meta-analysis assessed the efficacy and safety of once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg in obese and overweight adults with or without type 2 diabetes, using all available data.

Methods: We searched PubMed and Clinical Trials.gov for double blind RCTs, comparing once

weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg to placebo, in adults with overweight or obesity, up to October 2022. Outcomes of interest were the body-weight change and the adverse events rate, the percentage that achieved a body weight reduction of 5%, 10% and 15%, the odds for gastrointestinal adverse events, serious adverse events and discontinuation rate.

Results: In total, 7 studies (5,727 participants) were eligible. Compared to placebo, once-weekly semaglutide was more effective in body weight reduction [MD -11.53%, 95% CI (-14.21, -8.86)]. Adverse events were more likely in the semaglutide group [OR 1.56, 95% CI (1.27, 1.91)]. A significant reduction in waist circumference (cm) and in total body weight (kg), was achieved with semaglutide [MD -8.73 cm, 95% CI (-10.57, -6.88)], [MD -11.14 kg, 95% CI (-13.71, -8.58)], respectively. The semaglutide group reached targets of body weight reduction by 5%, 10% and 15% at higher rates [OR 9.49, 95% CI (6.74, 13.35)], [OR 12.61, 95% CI (9.70, 16.40)], [OR 14.38, 95% CI (10.55, 19.62)], respectively. Gastrointestinal adverse events were thrice more likely, and the odds of discontinuation were higher with semaglutide [OR 1.6, 95% CI (1.36, 2.54)]. There was no significant difference in the rate of serious adverse events.

Conclusions: This study confirms that once weekly semaglutide 2.4 mg is efficient in weight control and generally safe, with no significant serious adverse events rate, a finding contradicting to the results of some past meta-analyses.

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization, Regional Office for Europe. WHO European Regional Obesity: Report 2022. Available at: <https://www.who.int/europe/publications/item/9789289057738>
2. MacMahon S, Baigent C, Duffy S, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet* 2009; 373: 1083-96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4
3. Look AHEAD Research Group; Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 913-21. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0
4. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, et al. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obes Facts* 2019; 12: 40-66. doi: 10.1159/000496183

5. O'Brien PE. Bariatric surgery: mechanisms, indications and outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 358-65. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06391.x
6. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *Lancet* 2016; 387: 1947-56. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00271-3
7. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 2013; 17: 819-37. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.008
8. Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 699-704. doi: 10.1111/dom.13924
9. Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2020; 45: (Suppl. 1): 43-60. doi: 10.1111/jcpt.13225
10. Page MJ, Mckenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71. doi: 10.1136/bmj.n71
11. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et al; *Cochrane Information Retrieval Methods Group*. Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins J, Thomas J, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [v. 6.4 (updated October 2023)]. Cochrane. Available at: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04>
12. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019 Aug 28; 366: 14898. doi: 10.1136/bmj.14898
13. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al; *STEP 5 Study Group*. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med* 2022; 28: 2083-91. doi: 10.1038/s41591-022-02026-4
14. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al; *STEP 6 Investigators*. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 193-206. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00008-0
15. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al; *STEP 3 Investigators*. 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: 1403-13. doi: 10.1001/jama.2021.1831
16. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al; *STEP 2 Study Group*. 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: 971-84. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0
17. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al; *STEP 8 Investigators*. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 327: 138-50. doi: 10.1001/jama.2021.23619
18. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al; *STEP 4 Investigators*. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325: 1414-25. doi: 10.1001/jama.2021.3224
19. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al; *STEP 1 Study Group*. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine* 2021; 384: 989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183
20. Tan HCQ, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and safety of semaglutide for weight loss in obesity without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc* 2022; 37: 65. doi:10.15605/jafes.037.02.14
21. Arastu N, Cummins O, Uribe W, Nemec EC. Efficacy of subcutaneous semaglutide compared to placebo for weight loss in obese, non-diabetic adults: a systematic review & meta-analysis. Vol. 44, *International Journal of Clinical Pharmacy*. *Int J Clin Pharm* 2022; 44: 852-9. doi: 10.1007/s11096-022-01428-1
22. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 2116-24. doi: 10.1111/dom.14451
23. Zhong P, Zeng H, Huang M, Fu W, Chen Z. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity: a meta-analysis. *Endocrine* 2022; 75: 718-24. doi: 10.1007/s12020-021-02945-1
24. Guo X, Zhou Z, Lyu X, et al. The antiobesity effect and safety of GLP-1 receptor agonist in overweight/obese patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res* 2022; 54: 458-71. doi: 10.1055/a-1844-1176
25. Ghush W, De La Rosa A, Sacoto D, et al. Weight loss outcomes associated with semaglutide treatment for patients with overweight or obesity. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2231982. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31982
26. Yale JF, Bodholdt U, Catarig AM, et al. Real-world use of once-weekly semaglutide in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of data from four SURE studies by baseline characteristic subgroups. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2022; 10: e002619. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002619
27. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al; *STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators*. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *New Engl J Med* 2023; 389: 1069-84. doi: 10.1056/NEJMoa2306963
28. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al; *SELECT Trial Investigators*. Semaglutide and car-

- diovascular outcomes in obesity without diabetes. *New Eng J Med* 2023; 389: 2221-32. doi: 10.1056/NEJMoa2307563
29. *Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al; SURMOUNT-1 Investigators*. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *New Engl J Med* 2022; 387: 205-16. doi: 10.1056/NEJMoa2206038
30. *Karagiannis T, Avgerinos I, Malandris K, et al*. Tirzepatide compared to subcutaneous semaglutide for type 2 diabetes: a network meta-analysis. In 59th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, *Diabetologia* 2023; 66: (Suppl 1): S55.
31. *World Obesity Federation*. World Obesity Atlas 2023. Available at: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>

Λέξεις-κλειδιά:

Σεμαγλουτίδη
GLP-1 ανάλογα
Παχυσαρκία

Keywords:

Semaglutide
GLP-1 receptor agonists
Obesity