

## Ανασκόπηση της κλινικής εμπειρίας από τη χρήση της υποδόριας σεμαγλουτίδης στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Κ. Κώτσα<sup>1</sup>  
Β. Τσιμιχόδημος<sup>2</sup>

### Περίληψη

Παρά τη διαθεσιμότητα πολλών θεραπειών, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) εξακολουθεί να παραμένει μία από τις κυριότερες αιτίες θνητότητας παγκοσμίως, με το 90% των ασθενών με ΣΔ να εμφανίζει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Ο ΣΔ2 έχει αυξανόμενη επίπτωση παγκοσμίως και η νοσηρότητα και θνητότητα, κυρίως λόγω των επιπλοκών της νόσου, είναι υψηλή. Οι αγωνιστές του υποδοχέα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1 αγωνιστές) έχουν πολλές ωφέλιμες δράσεις στη διαχείριση του ΣΔ2 και χορηγούνται ως μονοθεραπεία, όταν η μετφορμίνη θεωρείται ακατάλληλη λόγω δυσανεξίας ή αντενδείξεων, ή συνδυαστικά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Μεταξύ αυτών, η σεμαγλουτίδη είναι ένα μακράς δράσης συνθετικό ανάλογο του GLP-1 που έχει χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε ένα μεγάλο εύρος ασθενών με ποικίλα κλινικά χαρακτηριστικά. Η παρούσα ανασκόπηση εκθέτει τα αποτελέσματα της κλινικής χρήσης της υποδορίως χορηγούμενης σεμαγλουτίδης άπαξ εβδομαδιαίως στην επίτευξη και διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου και στην ελάττωση του σωματικού βάρους ασθενών με ΣΔ2 ανεξαρτήτως ηλικίας, διάρκειας νόσου και ΔΜΣ. Το προφίλ ασφαλείας της σεμαγλουτίδης είναι ευνοϊκό και συνάδει με αυτό των GLP-1 αγωνιστών, με τα συχνότερα αναφερόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα να είναι κυρίως ήπιας ή μέτριας βαρύτητας γαστρεντερικά συμβάντα. Επιπροσθέτως, η σεμαγλουτίδη έχει καρδιοπροστατευτική και νεφροπροστατευτική δράση. Μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή πολλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ανέδειξαν τη στατιστικά σημαντική μη κατωτερότητα της σεμαγλουτίδης στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου. Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα συντείνουν ότι η υποδόρια σεμαγλουτίδη, ως μονοθεραπεία ή προσθήκη σε προϋπάρχουσα αντιδιαβητική αγωγή, είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση του ΣΔ2 και τη μείωση των επιπλοκών του.

<sup>1</sup> Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ,  
Α' Παθολογική Κλινική  
Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ

<sup>2</sup> Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση,  
 ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος,  
 ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση,  
 ΣΔ2: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2,  
 eGFR: Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης,  
 LP-1: Γλυκαγονόμορφο πεπτιδίο 1,  
 MACE: Μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό συμβάν που περιλαμβάνει καρδιαγγειακό θάνατο, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ) ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ),  
 SGLT-2: Συμμεταφορέας νατρίου γλυκόζης 2.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρά τη διαθεσιμότητα πολλών θεραπειών, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) εξακολουθεί να παραμένει μία από τις κυριότερες αιτίες θνητότητας παγκοσμίως, με το 90% των ασθενών με ΣΔ να εμφανίζει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Ο ΣΔ2 συνιστά τη συχνότερα αναφερομένη μεταβολική νόσο και μια από τις κυριότερες αιτίες θνητότητας παγκοσμίως, προκαλώντας δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών και αυξάνοντας σημαντικά το υγειονομικό κόστος, κυρίως λόγω των καρδιαγγειακών επιπλοκών της νόσου.<sup>1-3</sup> Σε συνδυασμό με υγειονομιακές παρεμβάσεις, ο στόχος της θεραπείας του ΣΔ2 είναι η έγκαιρη επίτευξη και διατήρηση γλυκαιμικού ελέγχου και η αποτροπή ή μείωση των επιπλοκών της νόσου.<sup>1,4</sup> Έχει αναπτυχθεί ένα μεγάλο εύρος θεραπευτικών επιλογών για τον ΣΔ2, ιδιαίτερα κατά τα τελευταία έτη, οι οποίες διαθέτουν διάφορους μηχανισμούς δράσης.<sup>1,4</sup> Μία από αυτές τις κατηγορίες δρα μέσω των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1, glucagon-like peptide-1). Το GLP-1 αποτελεί μια γαστρεντερική ορμόνη της οικογένειας των ινκρετινών. Ο μηχανισμός δράσης του GLP-1 συνδυάζει τη διέγερση της γλυκοζο-εξαρωόμενης έκκρισης ινσουλίνης και την αναστολή της έκκρισης γλυκαγόνης, με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος, τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και μεταγευματικά.<sup>5</sup> Το GLP-1 εμφανίζει, επίσης, εξωπαγκρεατική δράση στην οποία αποδίδεται η ωφέλιμη επίδρασή του στο καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό, το κεντρικό νευρικό και, πιθανότατα, σε άλλα συστήματα, καθώς

και στη ρύθμιση της όρεξης και του κορεσμού προάγοντας την απώλεια βάρους.<sup>6-8</sup> Η πολλά υποσχόμενη δράση του GLP-1 οδήγησε στον σχεδιασμό διαφόρων φαρμακευτικών προϊόντων, των αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1, που χορηγούνται ως μονοθεραπεία στον ΣΔ2, όταν η μετρομίνη θεωρείται ακατάλληλη λόγω δυσανεξίας ή αντενδείξεων, ή συνδυαστικά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.<sup>1,4</sup>

Η σεμαγλουτίδη είναι ένα μακράς δράσης, υποδορίως χορηγούμενο, συνθετικό ανάλογο του GLP-1 με ομολογία αλληλουχίας 94% με το ανθρώπινο GLP-1.<sup>9</sup> Ο παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής της υποδόριας μορφής, ανεξαρτήτως ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας, επιτρέπει την άπαξ εβδομαδιαίως χορήγησή της (δόση συντήρησης 0,5 ή 1 mg) διασφαλίζοντας την καλύτερη συμμόρφωση και ικανοποίηση των ασθενών.<sup>9-11</sup> Η σεμαγλουτίδη είναι επίσης διαθέσιμη για από στόματος χορήγηση άπαξ ημερησίως. Ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παράθεση των υπάρχοντων δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της υποδόριας σεμαγλουτίδης και η αξιολόγηση της θέσης της στην κλινική πρακτική για την αντιμετώπιση του ΣΔ2.

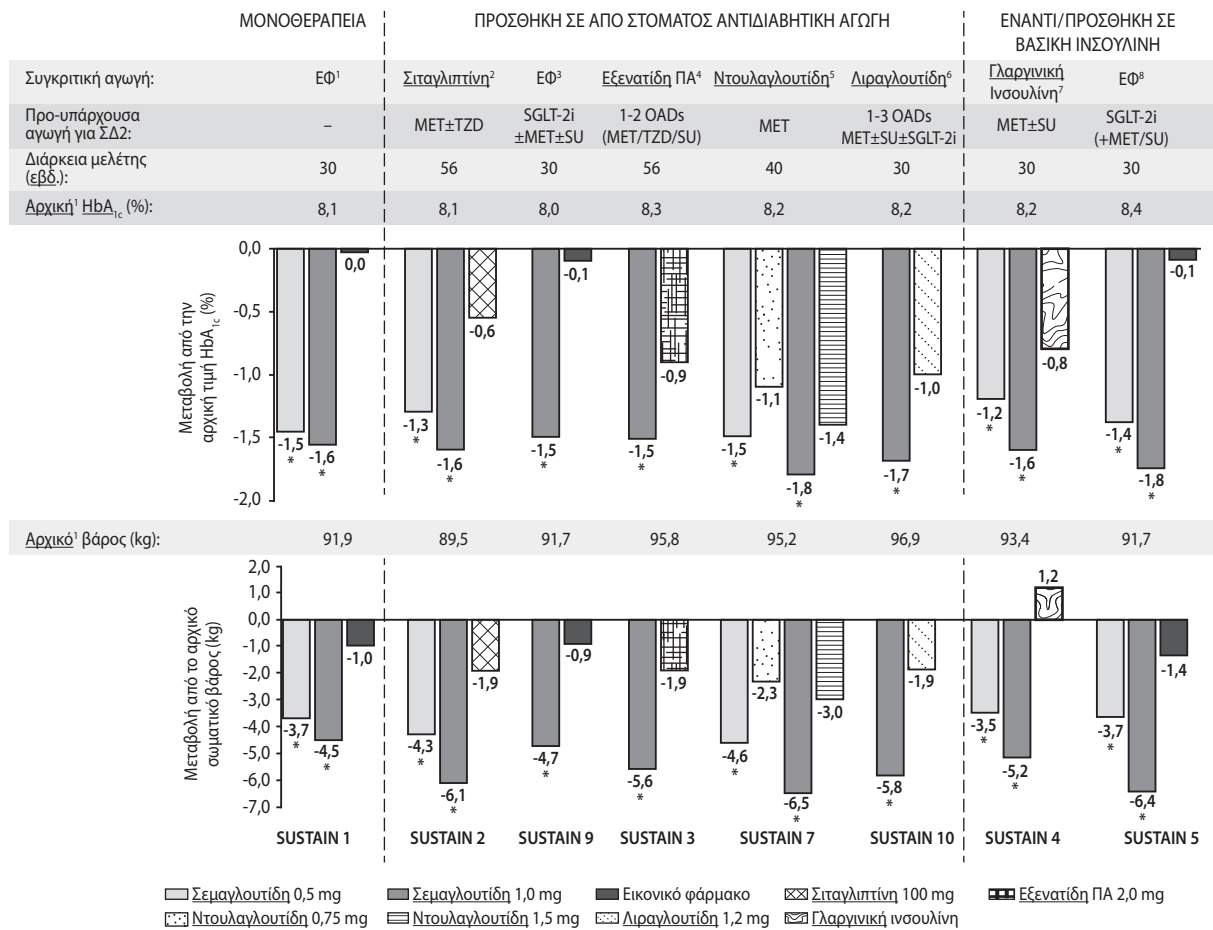
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η έγκριση της υποδόριας σεμαγλουτίδης παγκοσμίως βασίστηκε στα αποτελέσματα του επισημονικού προγράμματος SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes), το οποίο περιελάμβανε Φάσης 3 τυχαίοποιημένες μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της υποδόριας σεμαγλουτίδης (0,5 ή 1 mg) σε μεγάλο εύρος ενήλικων ασθενών με διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά, μέση διάρκεια ΣΔ2 4,2-13,9 έτη και αρχικά επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1c</sub>) εύρους 7%-11% (SUSTAIN 1-10 και ειδικότερα στην Ιαπωνία SUSTAIN<sup>TM</sup>).<sup>12-23</sup> Ως συγκρινόμενες θεραπείες χορηγήθηκαν εικονικό φάρμακο (SUSTAIN 1, 5, 9), σιταγλιπτίνη 100 mg (SUSTAIN 2), μακράς δράσης γλαργινική ινσουλίνη (SUSTAIN 4), άλλοι GLP-1 αγωνιστές, και ειδικότερα ντουλαγλουτίδη 0,75 ή 1 mg (SUSTAIN 7), βραδείας αποδέσμευσης εξενατίδη 2 mg (SUSTAIN 3) ή λιραγλουτίδη 1,2 mg (SUSTAIN 10), και καναγλιφλοζίνη 300 mg (SUSTAIN 8). Με

εξαιρέση τη SUSTAIN 1 που περιελάμβανε ασθενείς σε μονοθεραπεία με σεμαγλουτίδη που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τον ΣΔ2, στις υπόλοιπες μελέτες SUSTAIN η σεμαγλουτίδη προστέθηκε στη συνήθη θεραπεία με μετφορμίνη (SUSTAIN 7-8), με ινσουλίνη ± μετφορμίνη (SUSTAIN 5-6), ή με 1-2 χορηγούμενα από στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα (SUSTAIN 2-4/9-10). Εξαιρώντας τη SUSTAIN 6 διάρκειας 104 εβδομάδων που διερεύνησε την καρδιαγγειακή ασφάλεια της σεμαγλουτίδης, οι άλλες μελέτες SUSTAIN είχαν διάρκεια 30-56 εβδομάδες.

### Γλυκαιμικός έλεγχος

Η σύνθεση των δεδομένων των μελετών SUSTAIN 1-10 κατέδειξε τη στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της υποδόριας σεμαγλουτίδης (0,5 ή 1 mg) έναντι των συγκρινόμενων θεραπειών (εικονικών και μη, συμπεριλαμβανομένων των ενέσιμων) στον έλεγχο του σωματικού βάρους και στην επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου (μείωση των επιπέδων HbA<sub>1c</sub>), ανεξαρτήτως αρχικού δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), φύλου, συγχρηγούμενης θεραπείας, διάρκειας νόσου, και ηλικίας.<sup>12-31</sup> Οι μετα-αναλύσεις των SUSTAIN με-



\*p<0,0001 έναντι συγκριτικής αγωγής. <sup>†</sup>Κατά την ένταξη στη μελέτη.

Συντμήσεις: εβδ., εβδομάδες. ΕΦ, εικονικό φάρμακο. ΠΑ, παρατεταμένη αποδέσμευση. MET, metformin (μετφορμίνη). OAD, oral antidiabetic drug από στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά φάρμακα. SGLT-2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor (αναστολέας των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης υπότυπου 2). SU, sulphonylurea (σουλφονουλερία). TZD, (θειαζολιδινεδιόνες).

1. Sorli C et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 251-60.
2. Ahrén B et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 341-54.
3. Ahmann AJ et al. Diabetes Care 2018; 41: 258-66.
4. Aroda V et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 355-66.
5. Rodbard HW et al. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 2291-301.
6. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 275-86.
7. Zinman B et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019 Mar 1.
8. Capehorn MS et al. Diabetes Metab. 2019 Sep 10. pii: S1262-3636(19)30132-6.

Οι συγγραφείς έχουν την άδεια της Novo-Nordisk για την αναπαραγωγή και επεξεργασία copyright υλικού.

Εικόνα 1. Μεταβολή των επιπέδων HbA<sub>1c</sub> (%) και σωματικού βάρους (kg) στις μελέτες SUSTAIN 1-5/7,9,10.

λετών, επίσης, επιβεβαίωσαν ότι η σεμαγλουτίδη ήταν στατιστικά σημαντικά πιο αποτελεσματική σε σχέση με τις άλλες θεραπείες (εικονικές και μη, συμπεριλαμβανομένων άλλων GLP-1 αγωνιστών) στη μείωση των επιπέδων HbA<sub>1c</sub>, της γλυκόζης νηστείας και στις τιμές αυτοελέγχου της γλυκόζης (Εικόνα 1).<sup>32</sup> Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών υπό αγωγή με σεμαγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου και των λοιπών συγκριτικών θεραπειών πέτυχε την 30ή εβδομάδα τον στόχο της HbA<sub>1c</sub> <7% (έως 80%, 24,8% και 66,6% των ασθενών αντίστοιχα) ή HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% (έως 66,7%, 13,2% και 47,2% αντίστοιχα). Επίσης, η προσθήκη σεμαγλουτίδης (0,5 ή 1 mg) στην αγωγή με βασική ινσουλίνη στη SUSTAIN 5 οδήγησε έπειτα από 30 εβδομάδες σε στατιστικά σημαντική μείωση της χορηγούμενης δόσης ινσουλίνης συγκριτικά με εικονικό φάρμακο.<sup>20</sup> Η επίτευξη χαμηλού επιπέδου HbA<sub>1c</sub> (<7%) είναι σημαντική για τη μείωση της ανάπτυξης και εξέλιξης των μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ2.<sup>33</sup>

### Σωματικό βάρος

Οι μελέτες SUSTAIN κατέδειξαν επίσης ότι η απώλεια σωματικού βάρους και η μείωση της περιφέρειας της μέσης ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες στους ασθενείς που λάμβαναν σεμαγλουτίδη (0,5 ή 1 mg) υποδορίως σε σύγκριση με τις άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις.<sup>12-31</sup> Η μέση μείωση του σωματικού βάρους ήταν 3,5-4,6 kg με 0,5 mg σεμαγλουτίδης και 4,5-6,5 kg με 1 mg σεμαγλουτίδης έναντι 0,5-1,4 kg με το εικονικό φάρμακο (SUSTAIN 1, 5, 6, 9), 3 kg με την ντουλαγλουτίδη (SUSTAIN 7), 1,9 kg με τη σιταγλιπτίνη, εκτεταμένης αποδέσμευσης εξενατίδη ή λιραγλουτίδη (SUSTAIN 2, 3, 10) και 4,2 kg με την καναγλιφλοζίνη (SUSTAIN 8). Αντίθετα, η αγωγή με βασική ινσουλίνη προκάλεσε αύξηση του βάρους έως 1,2 kg (SUSTAIN 4).<sup>14</sup> Ομοίως, στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό των ασθενών υπό αγωγή με σεμαγλουτίδη πέτυχε μείωση του σωματικού βάρους κατά ≥5% ή ≥10% (37%-46% των ασθενών με σεμαγλουτίδη 0,5 mg, 45%-66% με σεμαγλουτίδη 1 mg, 7%-11% με το εικονικό φάρμακο και 5%-30% με τις λοιπές θεραπείες) στις SUSTAIN 1-5/7 (Εικόνα 1). Ανεξαρτήτως αγωγής, η μείωση του σωματικού βάρους ήταν μεγαλύτερη σε ασθε-

νείς με αυξημένο ΔΜΣ στις SUSTAIN 1-5/7-10.<sup>26</sup> Ο βαθμός της μείωσης του σωματικού βάρους έβαινε μειούμενος με αυξανόμενα επίπεδα HbA<sub>1c</sub> κατά την έναρξη της αγωγής με σεμαγλουτίδη στη σύνθεση των αποτελεσμάτων των SUSTAIN 1-5.<sup>25</sup> Μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους, τουλάχιστον 15%, παρατηρήθηκε σε ποσοστό 7% των ασθενών που λάμβαναν σεμαγλουτίδη 1 mg, ενώ στη μελέτη SUSTAIN 8 καταγράφηκε επιπροσθέτως σημαντική μείωση της όρεξης με τη χορήγηση του φαρμάκου.<sup>17</sup> Στη μείωση του σωματικού βάρους, μεταξύ άλλων παραγόντων, αποδίδεται η βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ που έχει αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με σεμαγλουτίδη (0,5 ή 1 mg) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή λοιπές θεραπείες.

### Σύνθετοι στόχοι

Στις μελέτες SUSTAIN διερευνήθηκαν και σύνθετα καταληκτικά σημεία, τα οποία αφορούσαν σε επίτευξη HbA<sub>1c</sub> <7% δίχως σοβαρή ή επιβεβαιωμένη συμπτωματική υπογλυκαιμία (γλυκόζη αίματος <56 mg/dl) και πρόσληψη βάρους και στις SUSTAIN 8-10 ταυτόχρονη μείωση HbA<sub>1c</sub> ≥1% και μείωση σωματικού βάρους ≥5%. Στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών που λάμβαναν υποδόρια σεμαγλουτίδη έναντι άλλων θεραπειών είχε HbA<sub>1c</sub> <7% δίχως σοβαρή ή επιβεβαιωμένη υπογλυκαιμία και πρόσληψη βάρους (έως 76% και 58,4% για τις δόσεις των 1 και 0,5 mg αντίστοιχα), με επιμέρους ποσοστά 47%-66% για τη σεμαγλουτίδη 0,5 mg, 56%-76% για τη σεμαγλουτίδη 1 mg, 7%-19% για το εικονικό φάρμακο και 16%-58% για τις συγκριτικές θεραπείες.<sup>12-31</sup> Η σύνθεση των αποτελεσμάτων των SUSTAIN 1-5 κατέδειξε επιπλέον τη στατιστικά σημαντική υπεροχή της σεμαγλουτίδης στην επίτευξη του προαναφερθέντος σύνθετου καταληκτικού σημείου (HbA<sub>1c</sub> <7% δίχως σοβαρή/ επιβεβαιωμένη υπογλυκαιμία και δίχως πρόσληψη βάρους) χωρίς γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μεγάλης βαρύτητας.<sup>34</sup> Η σεμαγλουτίδη ήταν επίσης στατιστικά σημαντικά πιο αποτελεσματική και στην επίτευξη του δεύτερου σύνθετου καταληκτικού σημείου (μείωση HbA<sub>1c</sub> ≥1% και μείωση σωματικού βάρους ≥5%) έναντι των συγκριτικών θεραπειών, εικονικών και μη (15,1%-39% των ασθενών έναντι 1,4%-24% αντιστοίχως).



Η προσθήκη GLP-1 αγωνιστών σε προϋπάρχουσα αντιδιαβητική θεραπεία έχει επίσης διερευνηθεί σε μετα-αναλύσεις δικτύων (network meta-analysis) σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.<sup>35,36</sup> Στα πλαίσια αυτά, η προσθήκη σεμαγλουτίδης 1 mg σε αγωγή με βασική ινσουλίνη ή 1-2 από στόματος αντιδιαβητικά για 6 μήνες ήταν στατιστικά σημαντικά πιο αποτελεσματική στη μείωση του σωματικού βάρους και των επιπέδων της HbA<sub>1c</sub> έναντι της προσθήκης άλλων GLP-1 αγωνιστών (άπαξ εβδομαδιαίως ή ημερησίως χορηγούμενων, μακρά ή ταχέως δρώντων). Ομοίως, η προσθήκη 0,5 mg σεμαγλουτίδης σε αγωγή με βασική ινσουλίνη ήταν στατιστικά σημαντικά πιο αποτελεσματική από τους άλλους GLP-1 αγωνιστές στη μείωση του βάρους και των επιπέδων της HbA<sub>1c</sub> εκτός από τη λιραγλουτίδη 1,8 mg την ημέρα.

#### **Δοσοεξαρτώμενα αποτελέσματα**

Η μέση τιμή της HbA<sub>1c</sub> μετά από 30 εβδομάδες θεραπείας με σεμαγλουτίδη 0,5 mg και σεμαγλουτίδη 1 mg ήταν 6,3%-7,3% και 6,1%-6,9% αντίστοιχως στις SUSTAIN 1-5.<sup>25</sup> Συγκρινόμενη με τη χορήγηση 0,5 mg σεμαγλουτίδης, η αγωγή με σεμαγλουτίδη 1 mg επέφερε μεγαλύτερη μείωση τόσο των επιπέδων HbA<sub>1c</sub> κατά 0,1%-0,4% (συνολική μείωση 1,2%-1,5% έναντι 1,5%-1,8%, αντίστοιχα) όσο και του σωματικού βάρους κατά 0,8-2,7 kg (SUSTAIN 1-5/7), ανεξαρτήτως διάρκειας νόσου, προηγούμενης αγωγής ή των αρχικών επιπέδων της HbA<sub>1c</sub>.<sup>12-31</sup> Η μείωση του σωματικού βάρους με σεμαγλουτίδη 1 mg ήταν συστηματικά τουλάχιστον 2 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης στις παραπάνω μελέτες. Αντίστοιχα, η δόση συντήρησης με σεμαγλουτίδη 1 mg υπερερεύσε στη μείωση της περιφέρειας της μέσης έναντι της δόσης συντήρησης 0,5 mg (εύρος: 4,1-6,0 cm έναντι 3,2-4,3 cm), ενώ ελάττωσε αποτελεσματικότερα τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στις περισσότερες μελέτες.

#### **Συμμόρφωση στην αγωγή – Ικανοποίηση ασθενών**

Η ικανοποίηση των ασθενών από την αγωγή με υποδόρια σεμαγλουτίδη (αξιολογούμενη μέσω του Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, DTSQ,) διερευνήθηκε σε κάποιες από τις μελέτες SUSTAIN και ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη (SUSTAIN 2-5) ή αντίστοιχη (SUSTAIN 7)

αυτής με τις συγκρινόμενες θεραπείες, και σχετιζόταν με την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων.<sup>12-14,19,20</sup> Αν και η απουσία τυφλοποίησης στις μελέτες SUSTAIN 3, 4 και 7 ενδέχεται να επηρέασε τις απαντήσεις των ασθενών, εντούτοις, στην ευνοϊκή αξιολόγηση της ικανοποίησης πιθανώς συνέβαλλαν οι πολλαπλές ωφέλιμες κλινικές δράσεις της σεμαγλουτίδης σε συνδυασμό με το ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου.<sup>24</sup>

#### **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ**

Μελέτες παρατήρησης μακρώς δρώντων ενέσιμων GLP-1 αγωνιστών υπό πραγματικές συνθήκες συμπληρώνουν και επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων μελετών και παρέχουν πληροφορίες για την ασφαλή και αποτελεσματική δράση των μορίων αυτών σε ομάδες ασθενών που υποαντιπροσωπεύονται σε τυχαιοποιημένες μελέτες.<sup>37</sup> Τα δεδομένα από αυτές τις μελέτες κατέδειξαν τη στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα της υποδόριας σεμαγλουτίδης στη μείωση των επιπέδων της HbA<sub>1c</sub>, του σωματικού βάρους, και της αρτηριακής πίεσης από τους 3 πρώτους μήνες της αγωγής. Τα αποτελέσματα αυτά παρατηρήθηκαν ανεξαρτήτως προηγούμενων ή συγχρηγούμενων αντιδιαβητικών θεραπειών, συμπεριλαμβανομένων προηγούμενων θεραπειών με GLP-1 αγωνιστές, και χορηγούμενης δοσολογίας της σεμαγλουτίδης, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην αναφερόμενη από ασθενείς επίπτωση υπογλυκαιμίας.<sup>38-41</sup> Η θετική επίδραση της σεμαγλουτίδης στον έλεγχο του σακχάρου και του σωματικού βάρους στις παραπάνω μελέτες ήταν συνεχιζόμενη έως και 1 έτος από την έναρξη της αγωγής. Στη μελέτη EXPERT, η αλλαγή από άλλο GLP-1 αγωνιστή σε σεμαγλουτίδη επέφερε μείωση των επιπέδων της HbA<sub>1c</sub> κατά 2,2% και 1,1% στους ασθενείς με αρχικά επίπεδα HbA<sub>1c</sub> άνω του 9% και του 7% αντίστοιχα έπειτα από 6 μήνες αγωγής και οδήγησε σε μείωση του σωματικού βάρους κατά 2,2 και 3,5 kg έπειτα από 6 και 12 μήνες αγωγής αντίστοιχα.<sup>39</sup> Πέραν της HbA<sub>1c</sub> και του σωματικού βάρους, στη μελέτη SPARE παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση και της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ και ΔΑΠ), των τριγλυκεριδίων, της LDL-χοληστερόλης και της μη HDL-χοληστερόλης.<sup>38</sup>

## ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Το προφίλ ασφαλείας της υποδόριας σεμαγλουτιδής είναι ευνοϊκό, ανεξαρτήτως της διάρκειας του ΣΔ2, του ΔΜΣ ή της ηλικίας των ασθενών, με χαμηλή επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, παρόμοια με αυτή των υπολοίπων άπαξ εβδομαδιαίως χορηγούμενων GLP-1 αγωνιστών.<sup>12-31,35,36</sup> Η συνολική συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που οδηγούν σε πρόωρη διακοπή μετά από βμηνη θεραπεία, ήταν επίσης συγκρίσιμη με άλλους GLP-1 αγωνιστές. Παράλληλα, η πιθανότητα εκδήλωσης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων με τη σεμαγλουτιδίη ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη έναντι του εικονικού φαρμάκου, όπως φάνηκε σε μία σύνθεση των αποτελεσμάτων των μελετών SUSTAIN (1-4/6-7/SUSTAIN™).<sup>32</sup>

### Γαστρεντερικές διαταραχές

Λόγω του μηχανισμού δράσης των GLP-1 αγωνιστών, οι γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετος, διάρροια), κυρίως ήπιας ή μέτριας βαρύτητας, είναι οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της σεμαγλουτιδής (έως 50% των ασθενών). Αυτές εμφανίζονται ανεξαρτήτως της δοσολογίας και αποτέλεσαν τη συνηθέστερη αιτία πρόωρης διακοπής της θεραπείας στις μελέτες SUSTAIN, ειδικά σε άτομα με ΔΜΣ < 25 kg/m<sup>2</sup>.<sup>3,10,12-23,29-36,42-44</sup> Παρατηρήθηκε επίσης ότι η επίπτωση των γαστρεντερικών συμβάντων αυξανόταν με αυξανόμενη δόση σεμαγλουτιδής, δίχως να επηρεάζει την αποτελεσματικότητά της στη μείωση των επιπέδων της HbA<sub>1c</sub> και του σωματικού βάρους.<sup>42-44</sup> Εντούτοις, συγκρινόμενη με άλλους GLP-1 αγωνιστές, η σεμαγλουτιδίη δεν σχετιζόταν με αυξημένη επίπτωση γαστρεντερικών διαταραχών.<sup>35,36</sup> Η ανάλυση των δεδομένων των SUSTAIN 1-10/SUSTAIN™ έδειξε μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης γαστρεντερικών συμβάντων με σεμαγλουτιδίη σε ασθενείς με χαμηλότερο ΔΜΣ, γυναίκες, άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, καπνιστές και ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.<sup>28,30,44</sup> Ειδικότερα, η ναυτία και οι έμετοι παρατηρούνται συνηθέστερα κατά τις πρώτες (<32) εβδομάδες της έναρξης της αγωγής με GLP-1 αγωνιστές, και σχετίζονται με την προβλεπόμενη αύξηση του δοσολογικού σχήματος

για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου.<sup>20</sup> Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα είναι συνήθως μικρής διάρκειας και αποδράμουν σύντομα.

### Υπογλυκαιμία

Η πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών περιστατικών υπογλυκαιμίας με τους GLP-1 αγωνιστές είναι χαμηλή, επειδή η ινσουλινοτρόπος δράση τους είναι άμεσα συνδεδεμένη με τα επίπεδα γλυκόζης.<sup>10,45,46</sup> Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας, ανεξαρτήτως βαρύτητας, στους ασθενείς που λάμβαναν σεμαγλουτιδίη ήταν <20% στις μελέτες SUSTAIN 1-10.<sup>12-15, 17-20,22-25</sup> Η συνολική επίπτωση υπογλυκαιμίας με τη σεμαγλουτιδίη στις μελέτες SUSTAIN ήταν χαμηλότερη ή συγκρίσιμη έναντι αυτής με τις άλλες αντιδιαβητικές θεραπείες (12,8% έναντι 14%).<sup>10,12-15,17-25,32</sup> Ομοίως, το ποσοστό των ασθενών με σοβαρή/συμπτωματική υπογλυκαιμία επιβεβαιωμένη με μέτρηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος ήταν συγκρίσιμο με αυτό του εικονικού φαρμάκου ή των άλλων αντιδιαβητικών θεραπειών, και ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα σουλφονουλορίες.<sup>10,12-15,17-25,32,47,48</sup> Στη SUSTAIN 5, μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν βασική ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη και HbA<sub>1c</sub> ≤ 8% κατά την ένταξη στη μελέτη, η συχνότητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν 15,7, 46,5 και 9,9 ανά 100 ασθενο-έτη με σεμαγλουτιδίη 0,5 mg, σεμαγλουτιδίη 1 mg και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Αντίθετα, στους ασθενείς με αρχική HbA<sub>1c</sub> > 8%, η συχνότητα της υπογλυκαιμίας ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο δοσολογιών της σεμαγλουτιδής και του εικονικού φαρμάκου (22,9, 21,2, και 18,6 ανά 100 ασθενο-έτη αντίστοιχα).<sup>20</sup>

Επομένως, λόγω της σημαντικής αποτελεσματικότητας της σεμαγλουτιδής είναι πιθανό να απαιτηθεί μείωση της δόσης ή διακοπή των συγχρηγούμενων αγωγών που σχετίζονται με πρόκληση υπογλυκαιμίας (σουλφονουλορίες, ινσουλίνη) κατά την τιτλοποίηση του φαρμάκου.

### Παγκρεατίτιδα

Έχει παρατηρηθεί ότι η θεραπεία με ανάλογα των ινκρετινών, ειδικότερα τους άπαξ εβδομαδιαίως χορηγούμενους GLP-1 αγωνιστές, δεν συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο παγκρεατίτιδας ή πα-

γαστρεατρικού καρκίνου.<sup>10,32,49</sup> Το ποσοστό των ασθενών με παγκρεατίτιδα (επιβεβαιωμένης μέσω 2 τουλάχιστον εκ των 3 κάτωθι κριτηρίων: i) δριμύς οξύς πόνος στο στομάχι· ii) αμυλάση ή λιπάση >3 φορές άνω του ανώτερου φυσιολογικού ορίου· iii) απεικονιστικά ευρήματα) υπό αγωγή με υποδόρια σεμαγλουτίδη ήταν ανάλογο ή χαμηλότερο (<1,5%) αυτού με τις συγκρινόμενες θεραπείες στις μελέτες SUSTAIN.<sup>10,12-25,32,47</sup> Στατιστικά αυξημένα επίπεδα παγκρεατικών ενζύμων ορού αίματος έχουν αναφερθεί με τη σεμαγλουτίδη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή τη λιραγλουτίδη, χωρίς όμως αυτά να σχετιζόνταν με κλινικά έκδηλη οξεία παγκρεατίτιδα.<sup>18,20,50,51</sup> Προκλινικά αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι η αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων ενδεχομένως να οφείλεται στην έκφραση GLP-1 υποδοχέων σε κύτταρα του παγκρέατος που επάγονται από τη δράση των αγωνιστών του GLP-1.<sup>52</sup> Εναλλακτικά, η μεταβολή στα επίπεδα των παγκρεατικών ενζύμων ενδέχεται να αντανακλά τη μείωση της όρεξης και της θερμιδικής πρόσληψης, μαζί με το αίσθημα κορεσμού που επιφέρουν οι GLP-1 αγωνιστές.<sup>51-56</sup> Από την άλλη πλευρά, η διερεύνηση της επίδρασης της σεμαγλουτίδης στις αντιρροπιστικές ορμόνες που εκκρίνονται κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας κατέδειξε παρόμοια επίδραση στα επίπεδα αμυλάσης, λιπάσης και καλσιτονίνης αίματος με αυτή του εικονικού φαρμάκου.<sup>57</sup> Επιπροσθέτως, στις μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων με τους GLP-1 αγωνιστές σεμαγλουτίδη (SUSTAIN 6), λιραγλουτίδη (LEADER) και λιξιισενατίδη (ELIXA), ο κίνδυνος παγκρεατίτιδας και παγκρεατικού καρκίνου ήταν χαμηλός και μετά από μακροχρόνια χορήγηση (έως 4,5 έτη).<sup>18,42,48,58</sup>

### **Αμφιβληστροειδοπάθεια**

Σε τυχαιοποιημένες μελέτες Φάσης 2 και 3 με υποδόρια σεμαγλουτίδη, συμπεριλαμβανομένων των μελετών SUSTAIN, παρατηρήθηκε ότι η σεμαγλουτίδη δεν σχετιζόταν με αυξημένη επίπτωση διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή με άλλες αντιδιαβητικές θεραπείες.<sup>12-15,17-25,32,47,48</sup> Εξάλλου, υπάρχει χαμηλή έκφραση GLP-1 υποδοχέων στα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς υγιών ατόμων, οι οποίοι δεν ανιχνεύονται σε ασθενείς με παραγωγική ΔΑ.<sup>59</sup> Στις μελέτες SUSTAIN 1-5, 13,9% των

ασθενών είχε προϋπάρχουσα ΔΑ και κατά τη διάρκεια των μελετών το ποσοστό των ασθενών με ΔΑ ως ανεπιθύμητο συμβάν στον βραχίονα της σεμαγλουτίδης ή των συγκρινόμενων θεραπειών ήταν παρόμοιο (~2%).<sup>12-14,20,22</sup> Κανένα από τα προαναφερθέντα ανεπιθύμητα συμβάντα ΔΑ δεν ήταν σοβαρό. Στη SUSTAIN 6, λόγω του υψηλότερου ποσοστού συμμετεχόντων με προϋπάρχουσα ΔΑ (29,4%), επιπλοκές ΔΑ καταγράφηκαν σε 9%, 10% και 7,6% των ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί σε σεμαγλουτίδη 0,5 mg, σεμαγλουτίδη 1 mg και εικονικό φάρμακο αντίστοιχως (εξ αυτών 0,7%, 0,6% και 0,5% αντίστοιχα ήταν σοβαρές).<sup>18</sup> Μεταγενέστερες αναλύσεις των δεδομένων των ασθενών με επιπλοκές ΔΑ από τις SUSTAIN 1-6/SUSTAIN<sup>TM</sup> κατέδειξαν ότι ο σχετικός κίνδυνος ήταν χαμηλός σε ασθενείς δίχως προϋπάρχουσα ΔΑ υπό αγωγή με τη σεμαγλουτίδη και συγκρίσιμος με το εικονικό φάρμακο (10% έναντι 13,8% αντίστοιχα). Μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών ΔΑ υπό αγωγή με σεμαγλουτίδη διέτρεχαν οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ΔΑ και πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο κατά την ένταξη στη μελέτη υπό ταυτόχρονη αγωγή με ινσουλίνη, στους οποίους η επίπτωση ΔΑ δεν εξαρτιόταν από τη δοσολογία της σεμαγλουτίδης, αλλά σχετιζόταν με την έκταση και την ταχύτητα μείωσης των επιπέδων της HbA<sub>1c</sub> κατά τις πρώτες 16 εβδομάδες της θεραπείας.<sup>60</sup> Μια συγκεντρωτική ανάλυση μελετών καρδιολογικών εκβάσεων (διάρκειας 1,3-5,4 ετών) με GLP-1 αγωνιστές επιβεβαίωσε τα παραπάνω ευρήματα και κατέδειξε ότι οι GLP-1 αγωνιστές γενικότερα δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΔΑ. Παράλληλα, παρατηρήθηκε ότι ο ταχύς ρυθμός μείωσης των επιπέδων HbA<sub>1c</sub> καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής, κυριότερα κατά το πρώτο έτος, σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο ΔΑ σε ασθενείς με ΣΔ2 και άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.<sup>61</sup> Συγκεκριμένα, η πτώση των επιπέδων της HbA<sub>1c</sub> κατά 0,1% σχετιζόταν το πρώτο έτος της θεραπείας με 14% αυξημένο κίνδυνο ΔΑ, ο οποίος μειωνόταν, όμως, σε 8% στη συνέχεια της αγωγής. Τα δεδομένα ασθενών σε πραγματικές συνθήκες κλινικής πρακτικής επιβεβαίωσαν ότι οι GLP-1 αγωνιστές δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΔΑ ή επιπλοκών αυτής και κατέδειξαν ότι οι GLP-1 αγωνιστές σχετιζόνταν με 33% λιγότερο κίνδυνο ΔΑ συγκριτικά με αγωγή με ινσουλίνη.<sup>41,62,63</sup>



### Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Μετά τα γαστρεντερικά, τα δεύτερα συχνότερα αναφερόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα των άπαξ εβδομαδιαίων GLP-1 αγωνιστών αφορούν στις αντιδράσεις στη θέση της ένεσης.<sup>10</sup> Εντούτοις, η επίπτωσή τους με την υποδόρια σεμαγλουτίδη ήταν χαμηλή ( $\leq 2,1\%$ ) και σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με άλλες θεραπείες.<sup>12-25,32,47</sup> Συγκενρωτικές αναλύσεις των μελετών SUSTAIN κατέδειξαν ότι η σεμαγλουτίδη σχετιζόταν, επίσης, με οριακά υψηλότερη επίπτωση ρινοφαρυγγίτιδας συγκριτικά με τις άλλες θεραπείες (10,9% έναντι 10,7%), ενώ η επίπτωση ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών ή νευρολογικών συμβάντων ήταν συγκρίσιμη.<sup>32</sup> Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων οδών (χολολιθίαση, οξεία χολοκυστίτιδα, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση) αναφέρθηκαν σε  $<5\%$  των ασθενών υπό σεμαγλουτίδη στις SUSTAIN 5-7, σε επίπεδο αντίστοιχο των συγκρινόμενων θεραπειών.<sup>18-20</sup> Έχει παρατηρηθεί ότι η παραγωγή αντισωμάτων σε άπαξ εβδομαδιαίως χορηγούμενους GLP-1 αγωνιστές είναι χαμηλή.<sup>33</sup> Ομοίως η μελέτη SUSTAIN 6 έδειξε ότι ένα μικρό ποσοστό ( $<3\%$ ) των ασθενών ανέπτυξε αντισώματα (σε χαμηλά επίπεδα και κυρίως κατά την 44<sup>η</sup> εβδομάδα) τα οποία δεν ουδετεροποίησαν τη σεμαγλουτίδη ή τον ενδογενή GLP-1.<sup>18</sup> Η επίπτωση νεοπλασιών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του θυρεοειδούς, είναι χαμηλή με τους εβδομαδιαίους GLP-1 αγωνιστές.<sup>10</sup> Επιβεβαιωμένες νεοπλασίες, καλοήθεις και μη, παρατηρήθηκαν σε μικρό ποσοστό ασθενών στις SUSTAIN ( $\leq 11\%$ ) και ήταν συγκρίσιμες με τα λοιπά θεραπευτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης της εικονικής θεραπείας. Η επίπτωση κακοήθων νεοπλασιών με τους GLP-1 αγωνιστές είναι χαμηλή και μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια σε ασθενείς με ΣΔ2.<sup>64</sup> Ομοίως, η επίπτωση κακοήθων νεοπλασιών, ανεξαρτήτως αγωγής, ήταν  $\leq 5\%$  στις μελέτες SUSTAIN.<sup>12-23,32</sup> Σε σχέση με τις συγκριτικές θεραπείες (συμπεριλαμβανομένης της εικονικής), η σεμαγλουτίδη δεν σχετιζόταν με αυξημένη επίπτωση κακοήθων νεοπλασιών. Επιπλέον, οι κακοήθεις νεοπλασίες δεν αφορούσαν στον θυρεοειδή ή στο πάγκρεας στην πλειοψηφία των ασθενών και σχετιζόνταν συχνότερα με το δέρμα (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα). Ειδικότερα στη μεγαλύτερης διάρκειας μελέτη SUSTAIN 6 (παρατίθεται στη συνέχεια), η επίπτωση

κακοήθων νεοπλασιών με τη σεμαγλουτίδη ήταν συγκρίσιμη με το εικονικό φάρμακο.<sup>18</sup>

Αύξηση της καρδιακής συχνότητας έχει, επίσης, παρατηρηθεί σε μελέτες με GLP-1 αγωνιστές μακράς δράσης.<sup>10</sup> Αναφορικά με τις συγκρινόμενες θεραπείες (εικονικές και μη), η αγωγή με σεμαγλουτίδη (0,5 ή 1 mg) επέφερε ανάλογη ή μεγαλύτερη μείωση της ΣΑΠ, αντίστοιχη μεταβολή της ΔΑΠ, και μεγαλύτερη αύξηση του καρδιακού ρυθμού (0,8-4 παλμούς ανά λεπτό) έναντι των λοιπών παρεμβάσεων (0,8-2,4 παλμούς ανά λεπτό) σε συγκενρωτική ανάλυση των μελετών SUSTAIN 1-5/7.<sup>12-24,32</sup> Η αύξηση στην καρδιακή συχνότητα και η μείωση στη ΣΑΠ ήταν στατιστικά σημαντικές για τη σεμαγλουτίδη 1 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

### ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΟΦΕΛΟΣ

Οι ασθενείς με ΣΔ2 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων, διπλάσιο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και γενικά εμφανίζουν δυσμενέστερη πρόγνωση μετά από ένα καρδιαγγειακό συμβάν συγκριτικά με μη διαβητικούς ασθενείς.<sup>18,65-67</sup>

Η αγωγή με GLP-1 αγωνιστές ή αναστολείς SGLT-2 ενδείκνυται σε ασθενείς με ΣΔ2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες<sup>1,24</sup>, βάσει των αποτελεσμάτων κλινικών μελετών καρδιαγγειακών εκβάσεων με GLP-1 αγωνιστές (λιξισενατίδη, εξενατίδη, αλμπιγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη, λιραγλουτίδη και σεμαγλουτίδη από στόματος και υποδόρια) και μετα-αναλύσεων αυτών σε ασθενείς με ΣΔ2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ή εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.<sup>4,18,24,69-74</sup> Στην ευνοϊκή δράση των GLP-1 αγωνιστών πιθανώς συνεισφέρει η επίδρασή τους σε διάφορους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της ευεργετικής δράσης στη ΣΑΠ, στο σωματικό βάρος, στον μεταβολισμό των λιπιδίων και στη μείωση της εκδήλωσης ή της επιδείνωσης της λευκωματινουρίας.<sup>6,18,71,72,74</sup> Η καρδιαγγειακή προστασία των GLP-1 αγωνιστών είναι ανεξάρτητη από τα αρχικά επίπεδα της HbA<sub>1c</sub>, ενώ είναι σε συνάρτηση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά την έναρξη της αγωγής.<sup>64-66</sup>

Στη μελέτη SUSTAIN 6 ενδιάμεσης διάρκειας 2,1 ετών, η προσθήκη της σεμαγλουτίδης (0,5 ή 1 mg) έναντι του εικονικού φαρμάκου στη συνήθη θεραπεία με ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη αξιό-



λογήθηκε σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 50$  ετών με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, συμπεριλαμβανομένων αυτών με χρόνια νεφρική νόσο, ή  $\geq 60$  ετών με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>18</sup> Συγκριτικά με τις υπόλοιπες μελέτες SUSTAIN, η SUSTAIN 6 δεν είχε αυστηρά κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού αναφορικά με προϋπάρχουσα ΔΑ ή ανώτερο επίπεδο της HbA<sub>1c</sub>. Με την πλειοψηφία (83%) των ασθενών να εμφανίζει εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο παρατηρήθηκε κατά 26% στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου εκδήλωσης μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων [MACE: θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM), ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)] συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, λόγω στατιστικά σημαντικής μείωσης (κατά 39%) των μη θανατηφόρων ΑΕΕ, μη στατιστικά σημαντικής μείωσης (κατά 26%) των μη θανατηφόρων EM, ενώ δεν υπήρχαν διαφορές στους καρδιαγγειακούς θανάτους (μείωση κατά 2%) και στο ποσοστό των ασθενών με νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Η μείωση του κινδύνου για MACE ήταν συγκρίσιμη στα δύο δοσολογικά σχήματα της υποδόριας σεμαγλουτίδης, ενώ τα αποτελέσματα ήταν επαναλήψιμα στις επιμέρους αναλύσεις, τόσο σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο όσο και σε ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη μείωση των MACE πιθανώς συνεισέφεραν η μείωση των επιπέδων της HbA<sub>1c</sub> καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, η κλινικά σημαντική απώλεια βάρους και η μείωση της ΣΑΠ (στατιστικά σημαντική μείωση κατά 2,6 mm Hg με 1 mg σεμαγλουτίδη και μη στατιστικά σημαντική κατά 1,3 mm Hg με 0,5 mg σεμαγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου). Συνεπώς, επιπροσθέτως της καρδιαγγειακής ασφάλειας, η σεμαγλουτίδη επέδειξε στατιστικά σημαντική μη κατωτερότητα στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου.<sup>72</sup> Μεταγενέστερη ανάλυση της SUSTAIN 6 επιβεβαίωσε ότι η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου MACE ήταν ανεξάρτητη του φύλου, της ηλικίας, ή του εκτιμώμενου καρδιαγγειακού κινδύνου κατά την ένταξη στη μελέτη.<sup>28</sup> Εντούτοις, ασθενείς ηλικίας 50-54 και 55-59 ετών είχαν μεγαλύτερο κλινικό όφελος από την προσθήκη της σεμαγλουτίδης στη συνήθη αντιδιαβητική αγωγή τους.<sup>75</sup> Το απόλυτο όφελος [ο αριθμός των ασθενών

που θα πρέπει να λάβει αγωγή (number needed to treat – NNT)] για να αποφευχθεί ένα MACE στη SUSTAIN 6 ήταν 88, 31, και 16 σε 1, 3 και 6 έτη, αντίστοιχα.<sup>76,77</sup> Συγκρινόμενη με άλλες μελέτες με GLP-1 αγωνιστές, ο NNT της σεμαγλουτίδης ήταν από τους χαμηλότερους, σημείο ενδεικτικό της κλινικής της αποτελεσματικότητας.<sup>78</sup>

Μεταγενέστερες ομαδοποιημένες αναλύσεις των ασθενών με ΣΔ2 υπό αγωγή με σεμαγλουτίδη σε μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας με σχεδιασμό ανάλογο με αυτό της SUSTAIN 6 έχουν επιβεβαιώσει το κλινικό όφελος έναντι του εικονικού φαρμάκου στην επίπτωση των MACE σε πολλές επιμέρους κατηγορίες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων με ή χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή/και χρόνια νεφρική νόσο, προηγούμενη ισχαιμία του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καθώς και σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>18,71,79</sup> Εξαίρεση συνιστούσαν οι ασθενείς με προηγούμενη καρδιακή ανεπάρκεια για τους οποίους η επίπτωση MACE συμβάντων, τόσο με τη σεμαγλουτίδη όσο και με το εικονικό φάρμακο, δεν ήταν αρκετά υψηλή που να επιτρέψει την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων. Μία άλλη μεταγενέστερη ανάλυση στον ίδιο ομαδοποιημένο πληθυσμό βάσει του μοντέλου πρόγνωσης καρδιαγγειακού κινδύνου Diabetes Lifetime-perspective prediction (DIAL) κατέδειξε ότι η προσθήκη της σεμαγλουτίδης στη συνήθη αγωγή ασθενών με ΣΔ2 συνέβαλε σε μέση απόλυτη μείωση του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 6,8%, 0,8% και 8,5% για τους ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μόνο, ή χρόνια νεφρική νόσο μόνο, αντίστοιχα.<sup>75,78</sup> Επίσης, παρατηρήθηκε αύξηση του μέσου αριθμού των ετών δίχως καρδιαγγειακή νόσο κατά 7-35 μήνες για τα ηλικιακά εύρη 50-90 ετών, με το μεγαλύτερο όφελος να παρατηρείται στους ασθενείς ηλικίας 50-65 ετών με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.<sup>75</sup> Ο αριθμός των ετών δίχως καρδιαγγειακή νόσο εξαρτάται από τον απόλυτο καρδιαγγειακό κίνδυνο και την ηλικία, με τους ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο κατά την ένταξη στην προαναφερθείσα μελέτη να έχουν μεγαλύτερο όφελος από την προσθήκη της σεμαγλουτίδης στη συνήθη αγωγή τους.<sup>75</sup> Αντίστοιχου εύρους κέρδος σε έτη δίχως καρδιαγγειακή νόσο εί-

χαν επίσης οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Η μέση απόλυτη μείωση του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΣΔ2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή χρόνια νεφρική νόσο ήταν 6,8% και 8,5% αντίστοιχα.

Ομοίως, σε μετα-αναλύσεις δικτύων που αφορούσαν σε προσθήκη GLP-1 αγωνιστών σε προϋπάρχουσα αντιδιαβητική θεραπεία, η προσθήκη της υποδόριας σεμαγλουτίδης 1 mg σε αγωγή με βασική ινσουλίνη ήταν στατιστικά σημαντικά πιο αποτελεσματική από τους λοιπούς GLP-1 αγωνιστές και συγκρίσιμη με την προσθήκη λιραγλουτίδης 1,8 mg ανά ημέρα στη μείωση της ΣΑΠ.<sup>36</sup> Κλινικές μελέτες με GLP-1 αγωνιστές, συμπεριλαμβανομένης της σεμαγλουτίδης, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη της χορήγησής τους αφορούν κατά κύριο λόγο άτομα με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου και δεν μπορούν εύκολα να γενικευθούν στην πρωτογενή πρόληψη, με εξαίρεση τη μελέτη REWIND (ντουλαγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου) που πραγματοποιήθηκε σε μικτό πληθυσμό πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης.<sup>80</sup> Ομαδοποιημένη μεταγενέστερη ανάλυση των SUSTAIN 6 και PIONEER 6 (προσθήκη σεμαγλουτίδης από στόματος έναντι του εικονικού φαρμάκου στη συνήθη θεραπεία με ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη) και άλλων μελετών με GLP-1 αγωνιστές παρείχε ενδείξεις ότι η καρδιαγγειακή προστασία τους πιθανώς αφορά σε όλο το εύρος του καρδιαγγειακού κινδύνου (χαμηλό, μέτριο, υψηλό) με το ενδεχόμενο να επεκτείνεται τόσο στην πρωτογενή, εκτός από τη δευτερογενή, πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών με ΣΔ2.<sup>70,71,80,81</sup>

## ΝΕΦΡΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Οι GLP-1 αγωνιστές έχουν επιβεβαιωμένη νεφροπροστατευτική δράση και ευνοϊκή επίδραση σε νεφρικές εκδηλώσεις στους ασθενείς με ΣΔ2.<sup>18,48,82-85</sup> Στη SUSTAIN 6 η αγωγή με σεμαγλουτίδη επέφερε μείωση κατά 36% στη συχνότητα της εμφάνισης και εξέλιξης της πρωτεϊνουρίας, του διπλασιασμού της κρεατινίνης, του χρόνου μέχρι την εμφάνιση τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας και του θανάτου από νεφρικά αίτια.<sup>18,83</sup> Επίσης, στη SUSTAIN 6 η επίπτωση νέας ή επιδεινού-

μενης νεφροπάθειας ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που λάμβαναν σεμαγλουτίδη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (3,8% έναντι 6,1%,) κυρίως λόγω της μείωσης των νέων περιστατικών μακρολευκωματινουρίας στην ομάδα της σεμαγλουτίδης (2,5% έναντι 4,9% με το εικονικό φάρμακο). Οι μελέτες SUSTAIN 1-6 κατέδειξαν επίσης μία μεγαλύτερη μείωση του λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων με τη σεμαγλουτίδη (0,5 ή 1 mg) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με προϋπάρχουσα μικρολευκωματινουρία ή μακρολευκωματινουρία, χωρίς όμως ο λόγος να μεταβάλλεται σε ασθενείς με νορμολευκωματινουρία.<sup>12-14,18,20,22,44,86</sup> Η επίπτωση των νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη σεμαγλουτίδη ήταν συγκρίσιμη με τα λοιπά θεραπευτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης της εικονικής θεραπείας. Συνολικά στις μελέτες SUSTAIN 1-5/7, παρατηρήθηκε μόνο μικρή ελάττωση του eGFR από την έναρξη έως την 30ή εβδομάδα.<sup>12-14,19,20,22,44,86</sup> Η μείωση αυτή του eGFR ήταν 2,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> με σεμαγλουτίδη 0,5 mg, 2,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> με σεμαγλουτίδη 1 mg, 1,9 έως 2,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> με τις άλλες συγκριτικές θεραπείες, και 0,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> με εικονικό φάρμακο. Στις μελέτες SUSTAIN 1-7, η αρχική μείωση του eGFR παρατηρήθηκε σε ασθενείς με κανονική νεφρική λειτουργία, ενώ, επι-προσθέτως στη SUSTAIN 6 παρατηρήθηκε και σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.<sup>12-14,18-20,22,44,86</sup>

Οι βραχυπρόθεσμες μεταβολές των επιπέδων eGFR ενδεχομένως αποδίδονται στην επίδραση των GLP-1 αγωνιστών στη νεφρική αιμοδυναμική και δεν αντιπροσωπεύουν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.<sup>84,87</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες υποδεικνύουν την αναγκαιότητα της πολυπαραγοντικής θεραπευτικής αντιμετώπισης του ΣΔ2, στοχεύοντας στην επίτευξη και διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου (HbA<sub>1c</sub> <7%), και στον έλεγχο λοιπών παραγόντων κινδύνου για τη μείωση των μακροχρόνιων επιπλοκών της νόσου.<sup>33</sup> Επιπλέον, αναδεικνύουν την ασθενοκεντρική προσέγγιση στην αντιμετώπιση του ΣΔ2, με την εμπλοκή των ασθενών για την από κοινού με τον ιατρό λήψη αποφάσεων για τη θερα-

πρωτογενή αγωγή προσβλέποντας και σε υψηλή συμμόρφωση στη θεραπεία.<sup>88</sup> Η υποδόρια σεμαγλουτίδη, ως μονοθεραπεία ή προσθήκη στη συνήθη θεραπεία των ασθενών με ΣΔ2, έχει επιβεβαιωμένη αποτελεσματικότητα στον γλυκαιμικό έλεγχο, μείωση του σωματικού βάρους, καρδιαγγειακό όφελος, και ασφάλεια. Μελέτες παρατήρησης υπό πραγματικές συνθήκες είχαν αναφέρει ότι η αγωγή με GLP-1 αγωνιστές συνιστάται σε ασθενείς με παχυσαρκία βαριάς μορφής και μακροχρόνιο και πτωχά ελεγχόμενο ΣΔ2.<sup>89</sup> Εντούτοις, η κλινική εμπειρία αναδεικνύει ότι η σεμαγλουτίδη μπορεί να αποτελέσει μια θεραπευτική επιλογή σε ένα μεγάλο εύρος ασθενών με ΣΔ2, ανεξαρτήτως της διάρκειας νόσου, της ηλικίας και του ΔΜΣ, χρησιμοποιούμενη ομοίως σε εκείνους με εγκατεστημένο και μη καρδιαγγειακό κίνδυνο, με το ενδεχόμενο περαιτέρω αύξησης του κλινικού οφέλους με την έγκαιρη έναρξη ή προσθήκη της σε προϋπάρχουσα αντιδιαβητική αγωγή να χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Συνδυαστικά με τα παραπάνω, η αναφερόμενη ικανοποίηση των ασθενών στην αγωγή με τη σεμαγλουτίδη μπορεί να μεγιστοποιήσει το όφελος της θεραπείας και να συμβάλει στην αποτελεσματική και μακροπρόθεσμη αντιμετώπιση του ΣΔ2 και λοιπών νοσημάτων στα οποία ο ΣΔ2 δρα ως παράγοντας κινδύνου, με ευνοϊκές προεκτάσεις για την ποιότητα ζωής των ασθενών και το σύστημα υγείας.

**Σύγκρουση συμφερόντων:** *K. Κώτσα: αμοιβή για ομιλίες, προεδρεία και συμβουλευτικές υπηρεσίες από τις εταιρείες Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Pharmaserve Lilly, Sanofi-Aventis, Vianex, MSD, Winmedica, Servier, Abbot, and Novo Nordisk*

**B. Τσιμιχόδημος:** *αμοιβή για ομιλίες, προεδρεία και συμβουλευτικές υπηρεσίες από τις εταιρείες Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Pharmaserve Lilly, Sanofi-Aventis, Vianex, MSD, Winmedica, Servier, Abbot, and Novo Nordisk.*

**Χρηματοδότηση:** *Η επιμέλεια του άρθρου έγινε από την Excelya Greece με την οικονομική υποστήριξη της Novo Nordisk Hellas. Οι συγγραφείς δεν έλαβαν αμοιβή για τη συγγραφή του παρόντος άρθρου.*

**Ευχαριστίες:** *Οι συγγραφείς ευχαριστούν τους κ. Αναστασία Σιδέρη και κ. Νικήτα Νανίδη της Excelya Greece για την ουσιαστική συμβολή τους στη συγγραφή του άρθρου.*

## Abstract

**K. Kotsa, V. Tsimihodimos. Review of the clinical experience from the use of subcutaneous semaglutide for type 2 diabetes mellitus. Hellenic Diabetol Chron 2020; 3: 186-199**

The incidence of type 2 diabetes mellitus (DM2) is increasing worldwide and despite the availability of various treatments, the morbidity and mortality of DM2 are high, mainly due to its complications. GLP-1 receptor agonists have multiple beneficial effects in DM2 and can be administered as monotherapy, when metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications, or in combination with other medicinal products. Semaglutide is a synthetic long-acting GLP-1 analogue that has been used effectively and safely for DM2 in a broad range of patients with various clinical characteristics. The current review presents the results from the clinical use of once-weekly subcutaneously-administered semaglutide in attaining and maintaining glycemic control and weight decrease in DM2 patients regardless of age, disease duration and BMI. The safety profile of semaglutide is beneficial and complies with that of GLP-1 receptor agonists. The most frequently reported adverse events are mainly mild to moderate severity gastrointestinal adverse events. Furthermore, semaglutide has cardioprotective and renoprotective effects. Cardiovascular safety studies in patients with established cardiovascular disease or many cardiovascular risk factors have demonstrated that semaglutide is statistically significantly non-inferior in cardiovascular risk reduction compared to placebo. The available clinical data suggest that subcutaneously administered semaglutide as monotherapy or add-on to antidiabetic treatment is effective for the treatment of DM2 and the reduction of its complications.

## Βιβλιογραφία

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669.
2. O'Connell JM, Manson SM. Understanding the Economic Costs of Diabetes and Prediabetes and What We May Learn About Reducing the Health and Economic Burden of These Conditions. *Diabetes Care* 2019; 42: 1609.
3. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews Endocrinology* 2018; 14: 88-98.
4. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. Di-



- abetes Care 2020; 43 Suppl. 1: S1.
5. *Drucker DJ*. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell metabolism* 2018; 27: 740-56.
  6. *Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al*. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 2019; 30: 72-130.
  7. *Papazafiropoulou A, Pappas S, Papanas N*. Extrapancreatic effects of glucagon-like peptide-1. *Archives of Hellenic Medicine* 2014; 31: 686-92.
  8. *Seino Y, Yabe D*. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1: Incretin actions beyond the pancreas. *Journal of Diabetes Investigation* 2013; 4: 108-30.
  9. *Lau J, Bloch P, Schäffer L, et al*. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *Journal of medicinal chemistry* 2015; 58: 7370-80.
  10. *Karagiannis T, Liakos A, Bekiari E, et al*. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015; 17: 1065-74.
  11. *Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, et al*. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2011; 13: 144-9.
  12. *Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al*. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 258.
  13. *Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al*. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 341-54.
  14. *Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al*. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 355-66.
  15. *Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, et al*. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes & metabolism* 2020; 46: 100-9.
  16. *Kaku K, Yamada Y, Watada H, et al*. Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral antidiabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20: 1202-12.
  17. *Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, et al*. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 834-44.
  18. *Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al*. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016; 375: 1834-44.
  19. *Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al*. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 275-86.
  20. *Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al*. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2018; 103: 2291-301.
  21. *Seino Y, Terauchi Y, Osonoi T, et al*. Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20: 378-88.
  22. *Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, et al*. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 251-60.
  23. *Zinman B, Bhosekar V, Busch R, et al*. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 356-67.
  24. *Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, et al*. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes & metabolism* 2019; 45: 409-18.
  25. *Aroda VR, Capehorn MS, Chaykin L, et al*. Impact of baseline characteristics and beta-cell function on the efficacy and safety of subcutaneous once-weekly semaglutide: A patient-level, pooled analysis of the SUSTAIN 1-5 trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2020; 22: 303-14.
  26. *Aroda VR, Frenkel O, Frias JP, et al*. 933-P: Greater Reductions in HbA1c and Body Weight with Once-Weekly Semaglutide vs. Comparators across Baseline BMI Subgroups: A Post Hoc Analysis of SUSTAIN 1-5 and 7-10. *Diabetes* 2020; 69; (Suppl. 1): 933-P.
  27. *Goldenberg RM, Steen O*. Semaglutide: Review and Place in Therapy for Adults With Type 2 Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2019; 43: 136-45.
  28. *Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, et al*. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 73.
  29. The efficacy of once-weekly subcutaneous semaglutide is comparable in subjects with type 2 diabetes aged <65 years and ≥65 years: a post hoc analysis of SUSTAIN 1-5 and 7-10. *EMBRAACE*; 2020 6-10 May: AACE.
  30. *Pratley RE, Aroda VR, Catarig AM, et al*. Impact of patient characteristics on efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus dulaglutide: SUSTAIN 7 post hoc analyses. *BMJ open* 2020; 10:e037883.
  31. *Rosenstock J, Chaykin LB, Luedemann J, et al*. Consistent HbA1c and Body Weight Reduction with Semaglutide Independent of Diabetes Duration—SUSTAIN 1-5 and 7 Patient-Level Meta-analysis. *Diabetes* 2018; 67; (Suppl. 1): 1081-P.



32. Shi F-H, Li H, Cui M, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* 2018; 9: 576.
33. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2020 Executive Summary. *Endocrine Practice*. 2020; 26: 107-39.
34. DeVries JH, Desouza C, Bellary S, et al. Achieving glycaemic control without weight gain, hypoglycaemia, or gastrointestinal adverse events in type 2 diabetes in the SUSTAIN clinical trial programme. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20: 2426-34.
35. Witkowski M, Wilkinson L, Webb N, et al. A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis Comparing Once-Weekly Semaglutide with Other GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Previously Receiving 1-2 Oral Anti-Diabetic Drugs. *Diabetes Ther* 2018; 9: 1149-67.
36. Witkowski M, Wilkinson L, Webb N, et al. A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis Comparing Once-Weekly Semaglutide with Other GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Previously Receiving Basal Insulin. *Diabetes Ther* 2018; 9: 1233-51.
37. Morieri ML, Avogaro A, Fadini GP. Long-Acting Injectable GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Adults with Type 2 Diabetes: Perspectives from Clinical Practice. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13: 4221-34.
38. Brown RE, Bech PG, Aronson R. Semaglutide once weekly in people with type 2 diabetes: Real-world analysis of the Canadian LMC diabetes registry (SPARE study). *Diabetes, obesity & metabolism* 2020; 22: 2013-20.
39. Lingvay I, Kirk AR, Lophaven S, et al. 954-P: GLP-1–Experienced Patients Switching to Once-Weekly Semaglutide in a Real-World Setting (EXPERT Study). *Diabetes* 2020; 69; (Suppl. 1): 954-P.
40. Visaria JAY, Uzoigwe C, Swift C, et al. 953-P: Real-World Effectiveness of Once-Weekly Semaglutide (Sema OW) from a U.S. Commercially Insured and Medicare Advantage Population. *Diabetes* 2020; 69; (Suppl. 1): 953-P.
41. Wang T, Lu W, Tang H, et al. Assessing the Association Between GLP-1 Receptor Agonist Use and Diabetic Retinopathy Through the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetes Care* 2019; 42: e21.
42. Nauck MA, Meier JJ, Schmidt WE. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and/or pancreatic cancer: Reassuring data from cardiovascular outcome trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2017; 19: 1327-8.
43. Sun F, Sun F, Chai S, et al. Gastrointestinal adverse events of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 35-42.
44. Vilsb Il T, Harring S, Holst I, et al. 2187-PUB: Identifying Risk Predictors for Gastrointestinal Adverse Events with Once-Weekly Semaglutide. *Diabetes* 2020; 69; (Suppl. 1): 2187.
45. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care* 2011; 34; (Suppl. 2): S279-84.
46. Liu FP, Dong JJ, Yang Q, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist therapy is more efficacious than insulin glargine for poorly controlled type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of diabetes* 2015; 7: 322-8.
47. Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, et al. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20: 2255-63.
48. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016; 375: 311-22.
49. Forsmark CE. Incretins, Diabetes, Pancreatitis and Pancreatic Cancer: What the GI specialist needs to know. *Pancreatology* 2016; 16: 10-3.
50. Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, et al. Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 966-72.
51. Steinberg WM, Rosenstock J, Wadden TA, et al. Impact of Liraglutide on Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in Participants With Overweight/Obesity and Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled Data From the SCALE Clinical Development Program. *Diabetes Care* 2017; 40: 839.
52. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology* 2014; 155: 1280-90.
53. Saisho Y. Incretin-based therapy and pancreatitis: accumulating evidence and unresolved questions. *Ann Transl Med* 2018; 6: 131.
54. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *The Journal of clinical investigation* 2014; 124: 4473-88.
55. Steinberg WM, Rosenstock J, Wadden TA, et al. Erratum. Impact of Liraglutide on Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in Participants With Overweight/Obesity and Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled Data From the SCALE Clinical Development Program. *Diabetes Care* 2017; 40: 839-48.
56. Vilsb Il T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: d7771.
57. Korsatko S, Jensen L, Brunner M, et al. Effect of once-weekly semaglutide on the counterregulatory response to hypoglycaemia in people with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20: 2565-73.
58. Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2015; 373: 2247-57.
59. Hebsgaard JB, Pyke C, Yildirim E, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor expression in the human eye. *Diabetes,*

- obesity & metabolism 2018; 20: 2304-8.
60. *VilSB II T, Bain SC, Leiter LA, et al.* Semaglutide, reduction in glycosylated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20: 889-97.
  61. *Bethel A, Diaz R, Castellana N, et al.* 944-P: HbA1c Change Is Associated with Retinopathy Outcomes during GLP-1RA CVOT Follow-Up. *Diabetes* 2020; 69: 944.
  62. *Douros A, Filion KB, Yin H, et al.* Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and the Risk of Incident Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2018; 41: 2330-8.
  63. *Fadini GP, Sarangdhar M, Avogaro A.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are not associated with retinal adverse events in the FDA Adverse Event Reporting System. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; 6: e000475.
  64. *Liu Y, Zhang X, Chai S, et al.* Risk of Malignant Neoplasia with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Treatment in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2019; 2019: 1534365.
  65. *Kannel WB, McGee DL.* Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2035-8.
  66. *Kannel WB, McGee DL.* Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 1985; 33: 13-8.
  67. *Kenny HC, Abel ED.* Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation Research* 2019; 124: 121-41.
  68. *Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)* 2010; 375: 2215-22.
  69. *Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al.* Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 105-13.
  70. *Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-30.
  71. *Husain M, Bain SC, Holst AG, et al.* Effects of semaglutide on risk of cardiovascular events across a continuum of cardiovascular risk: combined post hoc analysis of the SUSTAIN and PIONEER trials. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 156.
  72. *Khat DZ, Husain M.* Molecular Mechanisms Underlying the Cardiovascular Benefits of SGLT2i and GLP-1RA. *Current diabetes reports.* 2018; 18: 45.
  73. *Del Olmo-Garcia MI, Merino-Torres JF.* GLP-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res* 2018; 2018: 4020492.
  74. *Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016; 375: 311-22.
  75. *Westerink J, Matthiessen K, Nuhoho S, et al.* Estimating CVD -free life-years with the addition of semaglutide in people with type 2 diabetes using pooled data from SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Proceedings the 56th Annual Meeting of EASD Virtual Meeting.* Austria, 2020.
  76. *Davies MJ, Kloecker DE, Webb DR, et al.* Number needed to treat in cardiovascular outcome trials of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review with temporal analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 2020; 22: 1670-7.
  77. *Ludwig L, Darmon P, Guerci B.* Computing and interpreting the Number Needed to Treat for Cardiovascular Outcomes Trials. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 65.
  78. *Berkelmans GFN, Gudbjörnsdóttir S, Visseren FLJ, et al.* Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with Type 2 diabetes mellitus. *European heart journal* 2019; 40: 2899-906.
  79. *Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al.* Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2019; 381: 841-51.
  80. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. Κατευθυντήριες Οδηγίες 2020.
  81. *Lim GB.* GLP1R agonists: primary cardiovascular prevention and oral administration. *Nature reviews Cardiology* 2019; 16: 453.
  82. *Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.* Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 131-8.
  83. *Silver R.J, Gumprecht T, VilSBøll T, et al.* Semaglutide treatment and renal function in the SUSTAIN 6 trial. *Proceedings of EASD Virtual Meeting.* Berlin, 2018.
  84. *Yin WL, Bain SC, Min T.* The Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Therapy* 2020; 11: 835-44.
  85. *Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al.* Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2017; 377: 839-48.
  86. *Mann JFE, Hansen T, Idorn T, et al.* Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1-7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 880-93.
  87. *Zhou X, Huang C-h, Lao J, et al.* Acute hemodynamic and renal effects of glucagon-like peptide 1 analog and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in rats. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 29.
  88. *Karagiannis T, Liakos A, Branda ME, et al.* Use of the Diabetes Medication Choice Decision Aid in patients with type 2 diabetes in Greece: a cluster randomised trial. *BMJ open* 2016; 6: e012185.
  89. *Tofé S, Argüelles I, Mena E, et al.* Real-world GLP-1 RA therapy in type 2 diabetes: A long-term effectiveness observational study. *Endocrinol Diabetes Metab* 2018; 2: e00051-e.

**Λέξεις-κλειδιά:**

GLP-1 αγωνιστές

Σεμαγλουτίδη

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

**Key words:**

GLP-1 receptor agonists

Semaglutide

Type 2 diabetes mellitus