

Semaglutide Antiinflamatuvar mıdır?

(*the SELECT trial*)

SELECT klinik çalışmasından elde edilen verilere göre, obezite karşıtı ilaç Semaglutid, ilacı kullanarak önemli miktarda kilo veremeyen hastalarda bile, inflamasyon markeri yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hsCRP)'de önemli azalmalarla ilişkilendirilmiştir.

- *Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) 2024'te sunulan araştırmaya, aşırı kilolu veya obez, kardiyovasküler hastalığı olan ancak diyabet hastalığı olmayan 17.600'den fazla hasta katıldı.*
 - Semaglutid verilen kişilerde, başlangıç vücut kitle indeksi, statin kullanımı, kolesterol seviyeleri ve diğer ölçütlerden bağımsız olarak, plaseboya kıyasla hsCRP seviyelerinde %38'lik bir azalma görüldü.
 - **Kilo kaybı, her iki tedavi grubunda da daha büyük hsCRP azalmasıyla ilişkilendirildi, ancak Semaglutid alan kişilerde hsCRP düşüşleri arttı.**
 - İlaç ayrıca **hsCRP'yi, "büyük kilo kaybından önce ve anlamlı miktarda kilo vermeyenlerde" erken anlamlı miktarda azalttı.** Azalmalar 4. haftada yaklaşık %12'ye ve 8. haftada yaklaşık %20'ye ulaşırken; kilo kaybı sırasıyla vücut ağırlığının hala %2 ve %3'ü kadar oldukça mütevazı miktarlardaydı. Vücut ağırlığının %2'sinden daha az kilo kaybı sağlayan hastalarda bile semaglutid'in yüksek hassasiyetli CRP düzeylerinde azalma ile ilişkili olduğu görüldü.
 - SELECT çalışmasında semaglutid ayrıca kardiyovasküler mortalite, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inme gibi majör olumsuz kardiyovasküler olaylarda plaseboya kıyasla yaklaşık %20 oranında tutarlı bir azalmayla sonuçlandı.

Vücut ağırlığı, popülasyondaki **CRP seviyelerinin muhtemelen en önemli itici gücüdür** ve varyasyonun %20 ila %30'unu oluşturur. Anti-inflamatuar etkileri bu ilaçların majör kardiyovasküler olay riskini etkileme mekanizmalarının bir parçası olabilir.

Anti inflamatuvar etki ve Kardiyovasküler Olayların

Azaltılması

- Semaglutidin, ağırlıklı olarak kiloyu düşürerek CRP seviyelerini düşürdüğü ; ve aynı şekilde kilo verildiğinde kan basıncını, lipitleri düzelttiği ve diyabet riskini azalttığı biliniyor.
- Ayrıca yakın zamanda yayınlanan bir yazıda (Naveed Sattar) ilacın kan damarları ve kalp üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğu ve bu durumun sistemik inflamasyonda düzelmelere yol açabileceği belirtildi (*naturemedicine Volume 30 / July*

2024 / 1830–1831). Sonuç olarak, yazarlar semaglutidin gerçekten inflamasyon önleyici olduğu yönündeki her türlü iddianın şu aşamada "spekülasyon" olduğunu söyledi.

- Sistemik, kronik inflamasyonun ateroskleroz ve büyük olumsuz kardiyovasküler olaylarda ve obezitede potansiyel bir mekanizma ve tedavi hedefi olduğu ileri sürülmektedir ve yüksek hsCRP düzeyleri inflamasyonun yerleşik bir biyomarkeridir ve kardiyovasküler riski tahmin ettiği gösterilmiştir. Ancak hsCRP, semaglutid gibi glukagon benzeri peptit 1 reseptör(GLP-1) agonistlerine verilen yanıtlar ve obezitede kardiyovasküler sonuçlar arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır.

Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes

A. Michael Lincoff, <https://orcid.org/0000-0001-8175-2121>, Kirstine Brown-Frandsen, Helen M. Colhoun, John Deanfield, Scott S. Emerson, Sille Esbjerg, Søren Hardt-Lindberg, +9, for *the SELECT Trial* Investigators*
N Engl J Med 2023;389:2221-2232VOL. 389 NO. 24
DOI: [10.1056/NEJMoa2307563](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563)

Semaglutid ve Diyabetsiz Obezitede Kardiyovasküler Sonuçlar

Özet

Arka plan- Glukagon benzeri peptit-1 reseptör agonisti olan semaglutidin, diyabetli hastalarda istenmeyen kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir. Semaglutidin diyabet yokluğunda aşırı kilo ve obezite ile ilişkili kardiyovasküler riski azaltıp azaltamayacağı bilinmemektedir.

Metodlar- Çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, olay odaklı üstünlük araştırmasına, önceden kardiyovasküler hastalığı olan ve vücut kitle indeksi (kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi) 27 veya daha fazla olan ancak diyabet öyküsü olmayan 45 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Hastalar 1:1 oranında rastgele seçilerek haftada bir kez 2,4 mg dozda subkutan semaglutid veya plasebo almaya ayrıldı.

- Primer Bir kardiyovasküler son nokta, ilk olaya kadar geçen zaman analizinde kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, ölümcül- olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül- olmayan inmenin birleşimiydi. Güvenlik de değerlendirildi.

Bulgular- Toplam 17.604 hasta kaydedildi; 8803'ü semaglutid ve 8801'i plasebo almaya atandı. Semaglutid veya plaseboya maruz kalmanın ortalama (\pm SD) süresi 34,2 \pm 13,7 ay ve ortalama takip süresi 39,8 \pm 9,4 ay idi.

- Semaglutid grubundaki 8803 hastanın 569'unda (%6,5) ve plasebo grubundaki 8801 hastanın 701'inde (%8,0) primer kardiyovasküler son nokta olayı meydana geldi (tehlike oranı 0,80; %95 güven aralığı 0,72-0,90; P<0,001).
- Semaglutid grubunda 1461 hastada (%16,6) ve plasebo grubunda 718 hastada (%8,2) çalışma ürününün *kalıcı olarak kesilmesine yol açan olumsuz olaylar* meydana geldi (P<0,001).
- **Sonuçlar-** Önceden kardiyovasküler hastalığı olan ve aşırı kilolu veya obez ancak diyabeti olmayan hastalarda, 2,4 mg dozunda haftalık subkutan semaglutid, ortalama 39,8 aylık takipte kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan felç insidansını azaltmada plasebodan üstündü.