



ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ในการลดน้ำหนักตัวใน
ผู้ป่วยโรคอ้วนหรือน้ำหนักตัวเกินที่มีหรือไม่มีโรคเบาหวานชนิดที่ 2 : การทบทวนวรรณกรรมอย่าง
เป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อถักนคเรื้อช่าย

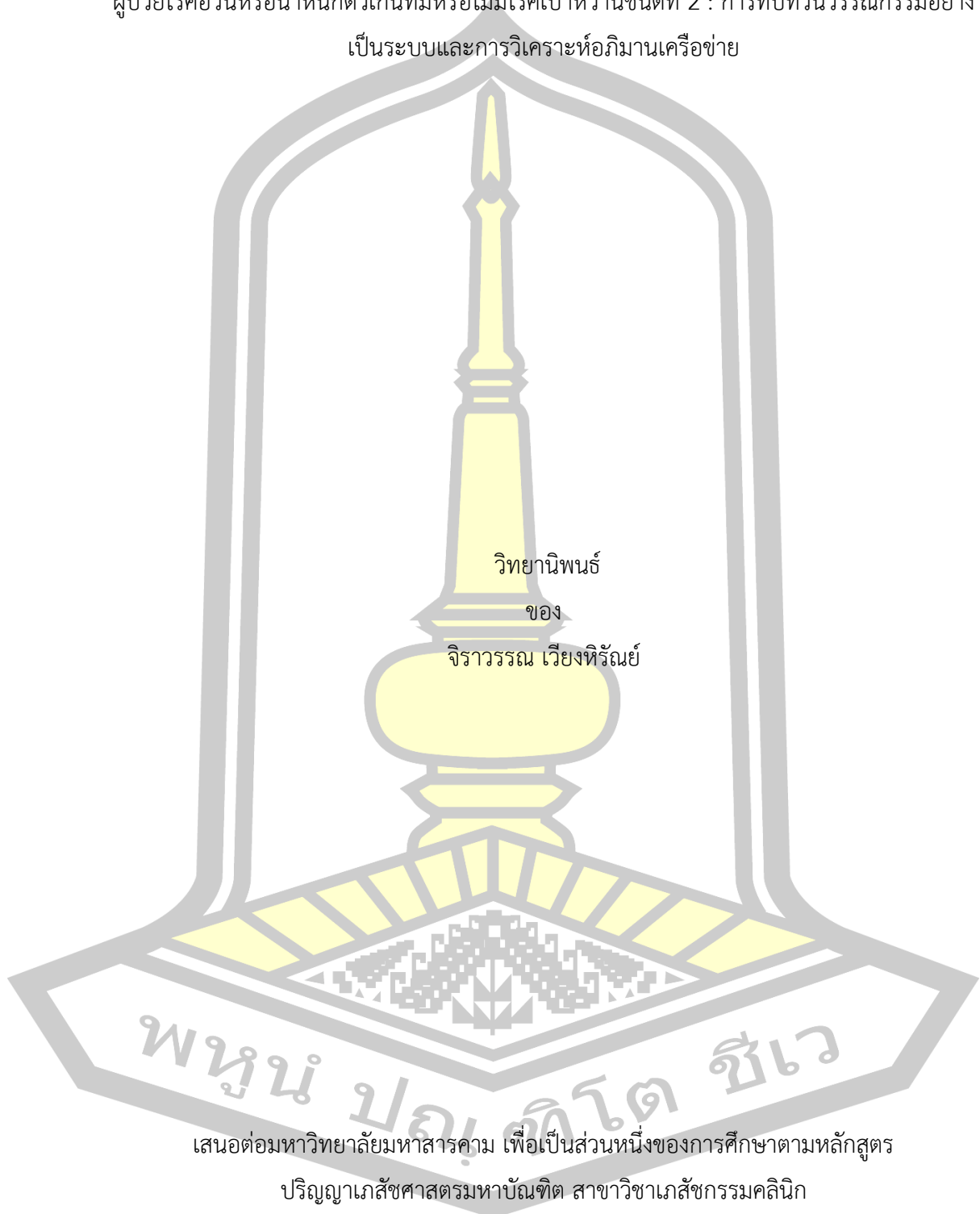
วิทยานิพนธ์
ของ
จิวรารรณ เวียงหิรัณย์

เสนอต่อมหาวิทยาลัยมหาสารคาม เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

ธันวาคม 2567

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ในการลดน้ำหนักตัวใน
ผู้ป่วยโรคอ้วนหรือน้ำหนักตัวเกินที่มีหรือไม่มีโรคเบาหวานชนิดที่ 2 : การทบทวนวรรณกรรมอย่าง
เป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย



เสนอต่อมหาวิทยาลัยมหาสารคาม เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

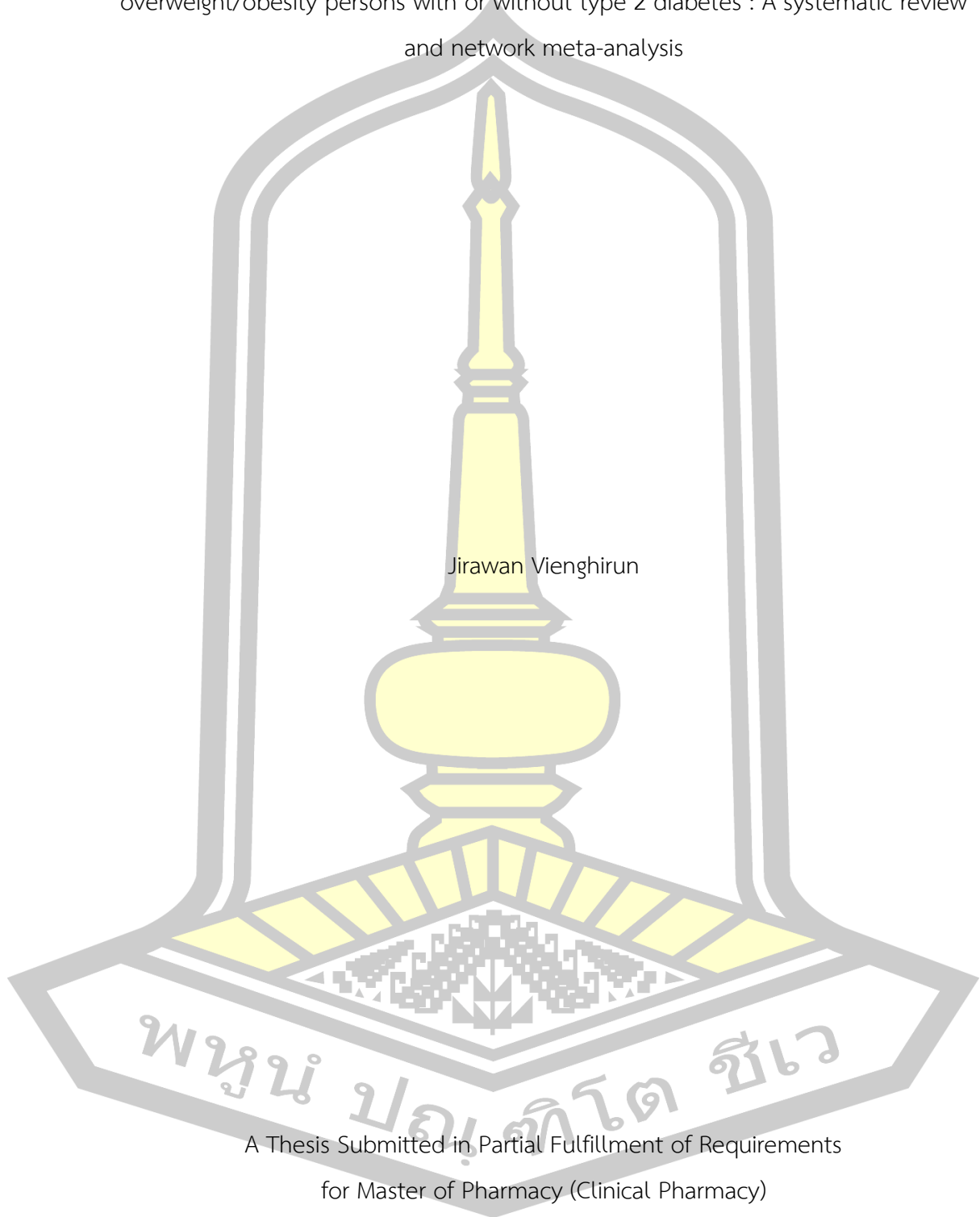
ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

ธันวาคม 2567

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

The efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists for weight loss in
overweight/obesity persons with or without type 2 diabetes : A systematic review
and network meta-analysis

Jirawan Vienghirun



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of Requirements
for Master of Pharmacy (Clinical Pharmacy)

December 2024

Copyright of Mahasarakham University



คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ได้พิจารณาวิทยานิพนธ์ของนางสาวจิราวรรณ เวียง
หิรัญย์ แล้วเห็นสมควรรับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ประธานกรรมการ

(รศ. ดร. ปิยะเมธ ดิลกธรรสกุล)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผศ. ดร. สายทิพย์ สุทธิรักษา)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ผศ. ดร. ราตรี สว่างจิตร์)

กรรมการ

(รศ. ดร. จันทร์ทิพย์ กาญจนศิลป์)

กรรมการ

(ผศ. ดร. รจเรศ นิธิไพจิตร)

มหาวิทยาลัยอนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญา เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

(ผศ. ดร. ชนัดดา พลอยล้อมแสง)

คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

(รศ. ดร. กริสน์ ชัยมูล)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ชื่อเรื่อง ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ในการลดน้ำหนักตัวในผู้ป่วยโรคอ้วนหรือน้ำหนักตัวเกินที่มีหรือไม่มีโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 : การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ เครือข่าย

ผู้วิจัย จีราวรรณ เวียงหิรัณย์

อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สายทิพย์ สุขธิรักษา
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ราตรี สว่างจิตร์

ปริญญา เกษศาสตรมหาบัณฑิต **สาขาวิชา** เกษษกรรมคลินิก

มหาวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหาสารคาม **ปีที่พิมพ์** 2567

บทคัดย่อ

GLP-1 agonists เป็นยาเบาหวานที่มีการศึกษารองรับว่าสามารถลดน้ำหนักตัวได้ และมียาในกลุ่ม GLP-1 agonists หลายชนิดที่ได้รับอนุมัติให้ใช้ในการลดน้ำหนักตัว แต่การศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการลดน้ำหนักตัวของยาในกลุ่มนี้ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และผู้ที่มีน้ำหนักตัวเกินที่ไม่ได้มีโรคเบาหวานยังมีจำกัด การศึกษานี้จึงได้มีการศึกษาโดยวิธีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย โดยมีวัตถุประสงค์ของการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการลดน้ำหนักและความปลอดภัยของการยา GLP-1 agonists ที่มีในท้องตลาดทุกรูปแบบ ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และกลุ่มผู้ที่มีน้ำหนักตัวเกินหรือโรคอ้วนโดยไม่ได้เป็นเบาหวาน

โดยวิธีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณ เครือข่ายนี้รวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trials ; RCT) จากฐานข้อมูล PubMed, Embase, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) ตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงวันที่ 31 มีนาคม 2024 ที่ศึกษาผลของรูปแบบและขนาดต่าง ๆ ของ GLP-1 agonists ในผู้เข้าร่วมที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน ทั้งที่เป็นและไม่เป็นเบาหวาน และทำการสกัดและวิเคราะห์ข้อมูลโดยผู้วิจัยสองคนได้คัดกรองและสกัดข้อมูลอย่างอิสระตามแนวทาง PRISMA 2020 และทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายโดยโปรแกรมทางสถิติโดยใช้แบบจำลองแบบสุ่ม (random-effects model) โดยแบ่งช่วงเวลาในการวิเคราะห์เป็น 12-24 สัปดาห์, มากกว่า 24 ถึง 52 สัปดาห์ และ มากกว่า 52 สัปดาห์ การจัดอันดับประสิทธิภาพและความปลอดภัยใช้ความน่าจะเป็น SUCRA และประเมินคุณภาพหลักฐานโดยใช้เกณฑ์ GRADE

โดยผลลัพธ์หลักคือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักได้อย่างน้อย ร้อยละ 5 และ ร้อยละ 10 ,ร้อยละของการลดน้ำหนัก และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ผลลัพธ์: จากการรวมการศึกษาจำนวน 120 ฉบับที่ศึกษาในผู้ป่วย 56,124 คน (อายุเฉลี่ย 50 ปี; น้ำหนักตัวเฉลี่ยเริ่มต้น 94.44 กก.; ดัชนีมวลกายเฉลี่ยเริ่มต้น 33.60 กก./ม²) ในช่วง >24-52 สัปดาห์ พบว่าผู้ที่ใช้ Tirzepatide มีสัดส่วน(RR) สูงสุดของผู้ที่ลดน้ำหนักได้อย่างน้อย 5% (RR, 7.20; 95% CI, 4.12-12.60; SUCRA, 92.8%) รองลงมาคือ Semaglutide ชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) (RR, 4.80; 95% CI, 3.07-7.51; SUCRA, 86.5%) และ Semaglutide ชนิดรับประทาน (RR, 3.04; 95% CI, 1.83-5.04; SUCRA, 86.0%) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และยาเหล่านี้ยังแสดงผลดีในการลดน้ำหนักอย่างน้อย 10% ทั้งในช่วงหลังจาก 24 สัปดาห์ แต่ผลในช่วง 12-24 สัปดาห์การลดน้ำหนักของยาในกลุ่ม GLP-1 agonists ยังไม่ชัดเจนเมื่อเทียบกับยาหลอก สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงของยา GLP-1 agonists ไม่แตกต่างกับยาหลอก แต่มีอัตราการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนที่สูงกว่า เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่า Tirzepatide ยังคงเป็น GLP-1 agonist ที่มีประสิทธิภาพที่สุดในการลดน้ำหนัก (RR 7.17, 95% CI: 4.38, 11.73) เมื่อเทียบกับยาหลอกในช่วง 24-52 สัปดาห์ และสำหรับร้อยละของน้ำหนักตัวที่ลดลงทั้งในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และผู้ที่ไม่เป็นเบาหวานในช่วงเวลาเดียวกัน Tirzepatide สามารถลดน้ำหนักได้มากกว่า GLP-1 agonists อื่น ๆ (MD -9.55, 95% CI: -10.90, -8.20) เมื่อเทียบกับยาหลอกในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยสรุปพบว่า ในผู้ใหญ่ที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน ทั้งที่เป็นและไม่เป็นเบาหวาน Tirzepatide และ Semaglutide (ทั้งชนิดฉีดใต้ผิวหนังและชนิดรับประทาน) มีประสิทธิภาพดีการลดน้ำหนักได้อย่างน้อย 5% และ 10% เมื่อใช้เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ขึ้นไป เมื่อเทียบกับยาหลอกและ GLP-1 agonists อื่นๆ

คำสำคัญ : โรคอ้วน, ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2, ภาวะน้ำหนักเกิน, ยาฉีดเบาหวาน, ยาฉีดลดน้ำหนัก, จีแอลพีวัน, ลดน้ำหนัก

พญ. ปณ. ทิโต ชิว

TITLE	The efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists for weight loss in overweight/obesity persons with or without type 2 diabetes : A systematic review and network meta-analysis		
AUTHOR	Jirawan Vienghirun		
ADVISORS	Assistant Professor Saithip Suttiruksa , Ph.D. Assistant Professor Ratree Sawangjit , Ph.D.		
DEGREE	Master of Pharmacy	MAJOR	Clinical Pharmacy
UNIVERSITY	Maharakham University	YEAR	2024

ABSTRACT

Importance: Several GLP-1 agonists have been internationally approved for weight loss, but data on their comparative effectiveness are limited.

Objective: To compare weight loss and tolerability among different dosage forms and doses of GLP-1 agonists for overweight and obese individuals.

Data Sources: PubMed, Embase, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and trial registries such were searched from inception to March 31, 2024.

Study Selection: Randomized clinical trials investigating the effects of all forms and doses of GLP-1 agonists among overweight and obese participants with or without diabetes were included.

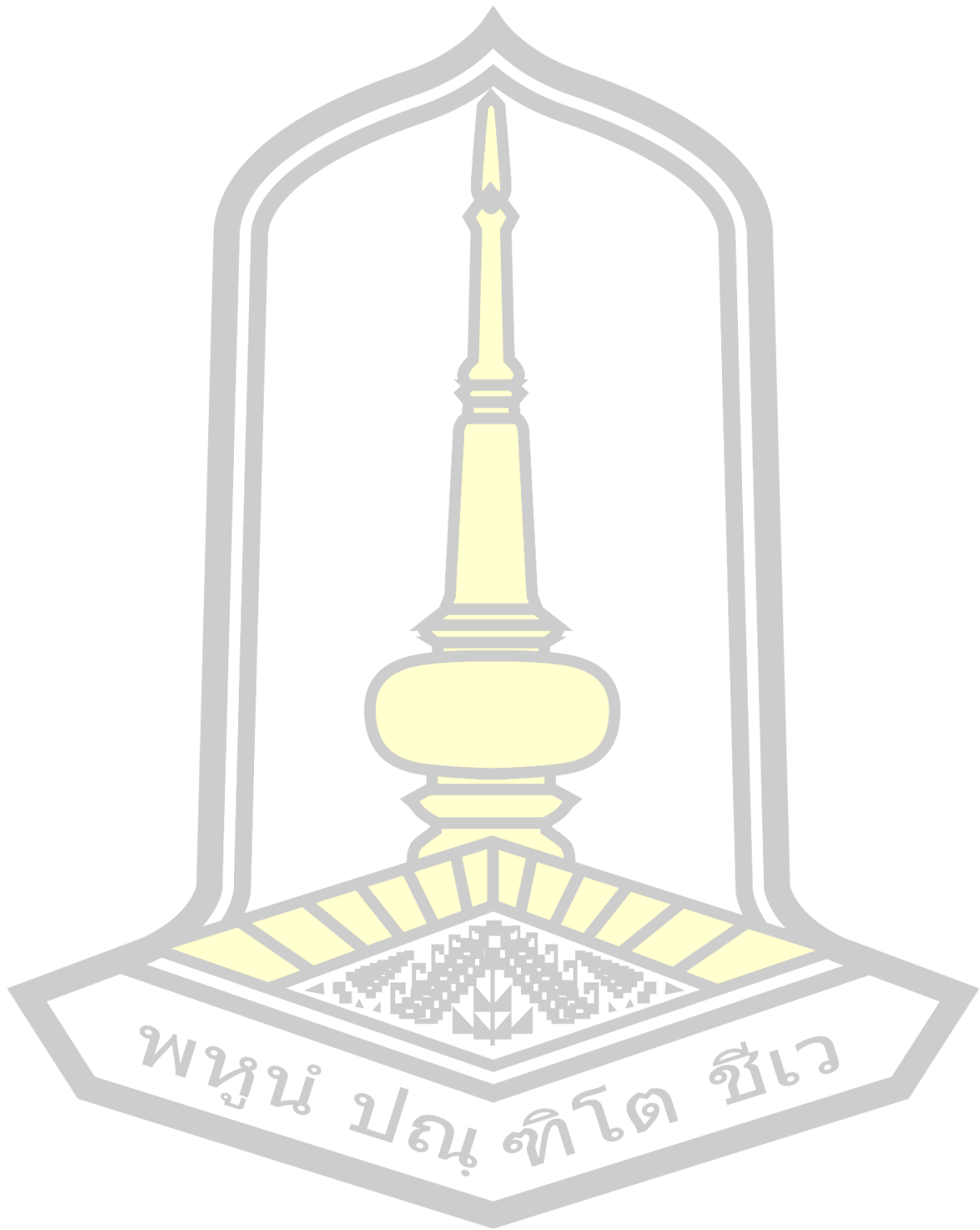
Data Extraction and Synthesis: Two authors independently screened and extracted data following PRISMA 2020 guidelines. Pairwise and network meta-analyses with a random-effects model were performed across measurement intervals of 12-24 weeks, >24-52 weeks, and >52 weeks. Agent rankings were assessed using SUCRA probabilities, and evidence quality was evaluated using GRADE criteria.

Main Outcomes and Measures: Proportions of patients with at least 5% and 10% weight loss, magnitude of weight decrease, and adverse events.

Results : A total of 120 RCTs with 56,124 patients (mean age, 50 years; mean baseline body weight, 94.44 kg; mean baseline body mass index, 33.60 kg/m²) were included. When used over 24-52 weeks, people on tirzepatide_SC had the highest chance (RR) of achieving at least 5% weight loss (RR, 7.20; 95% CI, 4.12-12.60; SUCRA, 92.8%), followed by Semaglutide_SC (RR, 4.80; 95% CI, 3.07-7.51; SUCRA, 86.5%) and oral semaglutide (RR, 3.04; 95% CI, 1.83-5.04; SUCRA, 86.0%) when compared to placebo. . These agents also showed significant benefits in achieving at least 10% weight loss, at both over 24-52 weeks and beyond, although their effect at 12-24 weeks was unclear. The benefits of oral and subcutaneous GLP-1 agonists were comparable. Serious adverse events were similar to placebo, but the incidence of nausea and vomiting was [KK4] significantly higher compared to placebo. In a subgroup analysis ,when considering only patients with type 2 diabetes, the results showed that Tirzepatide remains the most effective GLP-1 agonist for weight loss (RR 7.17, 95% CI: 4.38, 11.73) compared to placebo in over 24 to 52 weeks. For percentage body weight loss in both type 2 diabetes patients and non-diabetic patients during the 24-52 week period, Tirzepatide was found to achieve greater weight loss than other GLP-1 agonists (MD -9.55, 95% CI: -10.90, -8.20) compared to placebo in the type 2 diabetes group.

Conclusions and Relevance: Among overweight or obese adults with or without diabetes, Tirzepatide_SC and Semaglutide (both subcutaneous and oral) are well-tolerated and significantly effective in achieving at least 5% and 10% weight loss when used over 24 weeks.

Keyword : obesity, GLP-1 agonists, Glucagon like peptide-1 agonists, Tirzepatide, overweight, weight loss, Semaglutide



กิตติกรรมประกาศ

การทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลงได้ด้วยความช่วยเหลือ คำแนะนำ และการสนับสนุนจากหลายฝ่าย ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผศ. ดร. สายทิพย์ สุทธิรักษา และ ผศ. ดร. ราตรี สว่างจิตร และอาจารย์คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยมหาสารคามทุกท่าน ที่ได้ให้คำปรึกษาชี้แนะแนวทาง และให้ความรู้ในทุกขั้นตอนของการทำวิทยานิพนธ์นี้

ขอขอบพระคุณคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ที่ได้ให้ข้อเสนอแนะอันมีค่า เพื่อให้ข้าพเจ้าได้พัฒนางานวิจัยนี้ให้สมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม ที่ให้ทุนสนับสนุนและทรัพยากรที่จำเป็นต่อการวิจัย ตลอดจนหน่วยงานและบุคลากรที่ช่วยอำนวยความสะดวกในกระบวนการต่าง ๆ ของงานวิจัย

ขอขอบคุณเพื่อนร่วมงานและผู้ร่วมวิจัยทุกท่านที่ได้ร่วมมือและให้การสนับสนุนทางความคิด รวมทั้งให้กำลังใจในการทำงานอย่างต่อเนื่อง

สุดท้ายนี้ ข้าพเจ้าขอขอบคุณครอบครัวและเพื่อน ๆ ที่ให้การสนับสนุนและกำลังใจตลอดระยะเวลาของการทำวิจัย จนทำให้ข้าพเจ้าสามารถผ่านพ้นความท้อแท้และความยากลำบากต่าง ๆ มาได้จนงานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลงด้วยดี

จิราวรรณ เวียงหิรัญย์

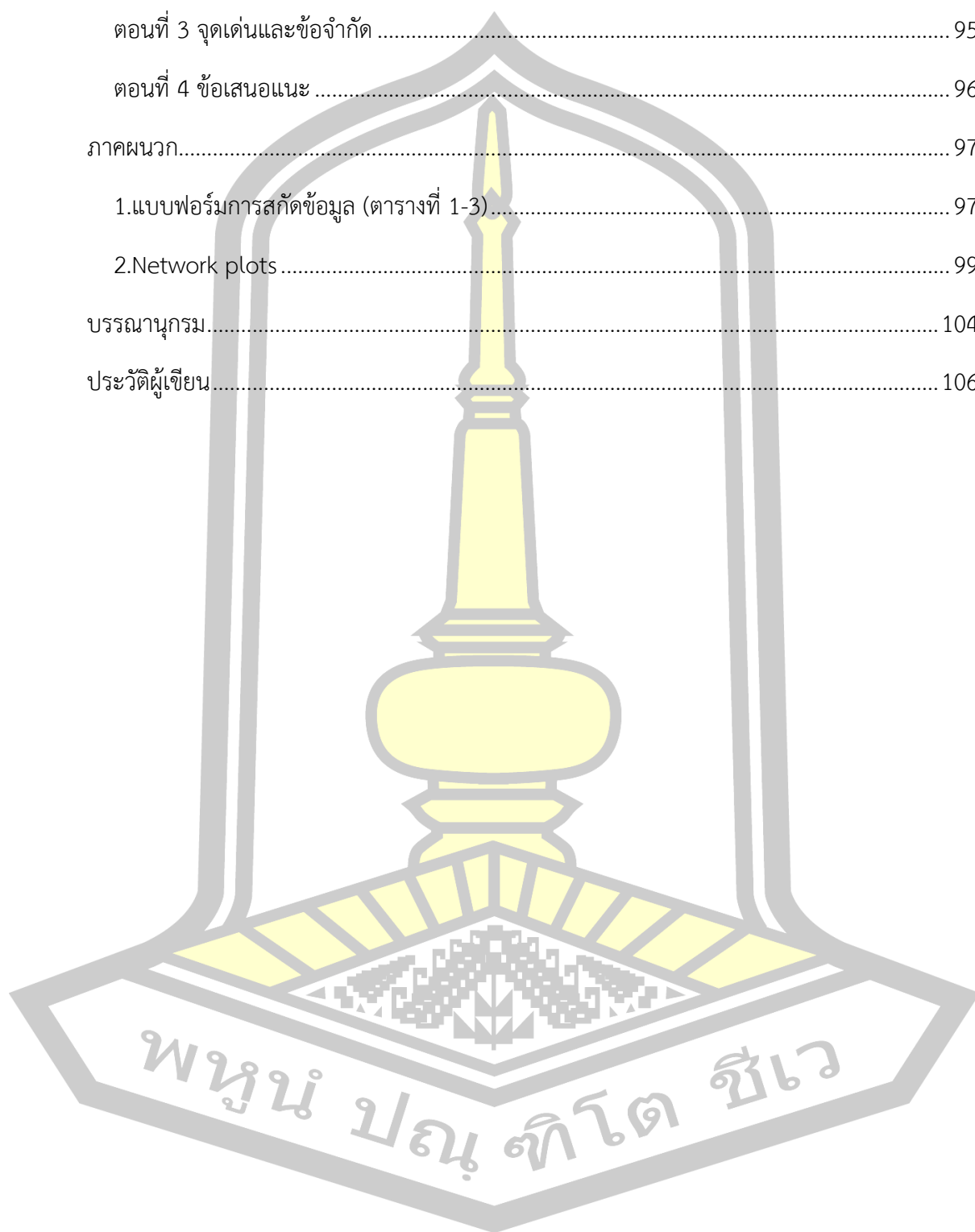
พูน ปณ ทิโต ชีเว

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฌ
สารบัญ.....	ญ
สารบัญตาราง.....	ฐ
สารบัญภาพ.....	ฒ
บทที่ 1.....	1
ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์การวิจัย.....	3
กรอบแนวคิดการวิจัย.....	4
ขอบเขตการวิจัย.....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
นิยามศัพท์เฉพาะ.....	5
บทที่ 2.....	6
การทบทวนวรรณกรรม.....	6
ภาวะน้ำหนักร่างกายเกินและโรคอ้วน.....	6
ภาวะน้ำหนักร่างกายเกินและโรคเบาหวานชนิดที่ 2.....	7
โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus, T2DM).....	7
ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่เกี่ยวข้อง.....	10
ข้อมูลของยา Semaglutide.....	13
การศึกษาทบทวนหน้าที่เกี่ยวข้อง.....	14

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห้ปริมาณเครือข่าย (52,53)	20
บทที่ 3	33
รูปแบบวิธีการวิจัย	33
เกณฑ์การเลือกตัวอย่าง (เกณฑ์การตัดเข้าและคัดออก)	33
เครื่องมือวิจัย	33
วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล/หรือขั้นตอนการเก็บข้อมูล	34
การวิเคราะห์ข้อมูล	36
การรวมผลวิจัยเข้าด้วยกัน (Pooled estimate)	37
การแปลผลและการรายงานผล	38
บทที่ 4 ผลการวิจัย	40
ตอนที่ 1 การค้นหาวรรณกรรมและการคัดเลือกการศึกษา	40
ตอนที่ 3 ผลจากการทำ Direct meta-analysis	70
ตอนที่ 4 Network Meta-analysis	71
การประเมิน consistency ของการทำ Network meta-analysis	71
ตอนที่ 5 ผล Network Meta-analysis ของสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้อย่างน้อย 5 และ 10%	72
ตอนที่ 6 Network Meta-analysis ของร้อยละของน้ำหนักตัวที่ลดลง (Percentage change (%) of body weight)	76
ตอนที่ 7 การวิเคราะห์แยกย่อยกลุ่ม (subgroup analysis)	78
ตอนที่ 8 ผลการวิเคราะห์ห้ปริมาณเครือข่ายของผลข้างเคียง (Adverse events)	83
ตอนที่ 8 การประเมินคุณภาพของหลักฐาน	84
ตอนที่ 9 การวิเคราะห์ห้ปริมาณเครือข่ายของผลลัพธ์อื่นๆ ได้แก่ ดัชนีมวลกาย(Body mass index), เส้นรอบเอว (waist circumference) และ อัตราส่วนเอวต่อสะโพก (waist-hip ratio)	86
บทที่ 5 สรุปผล อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ	93
ตอนที่ 1 สรุปผลการศึกษา	93

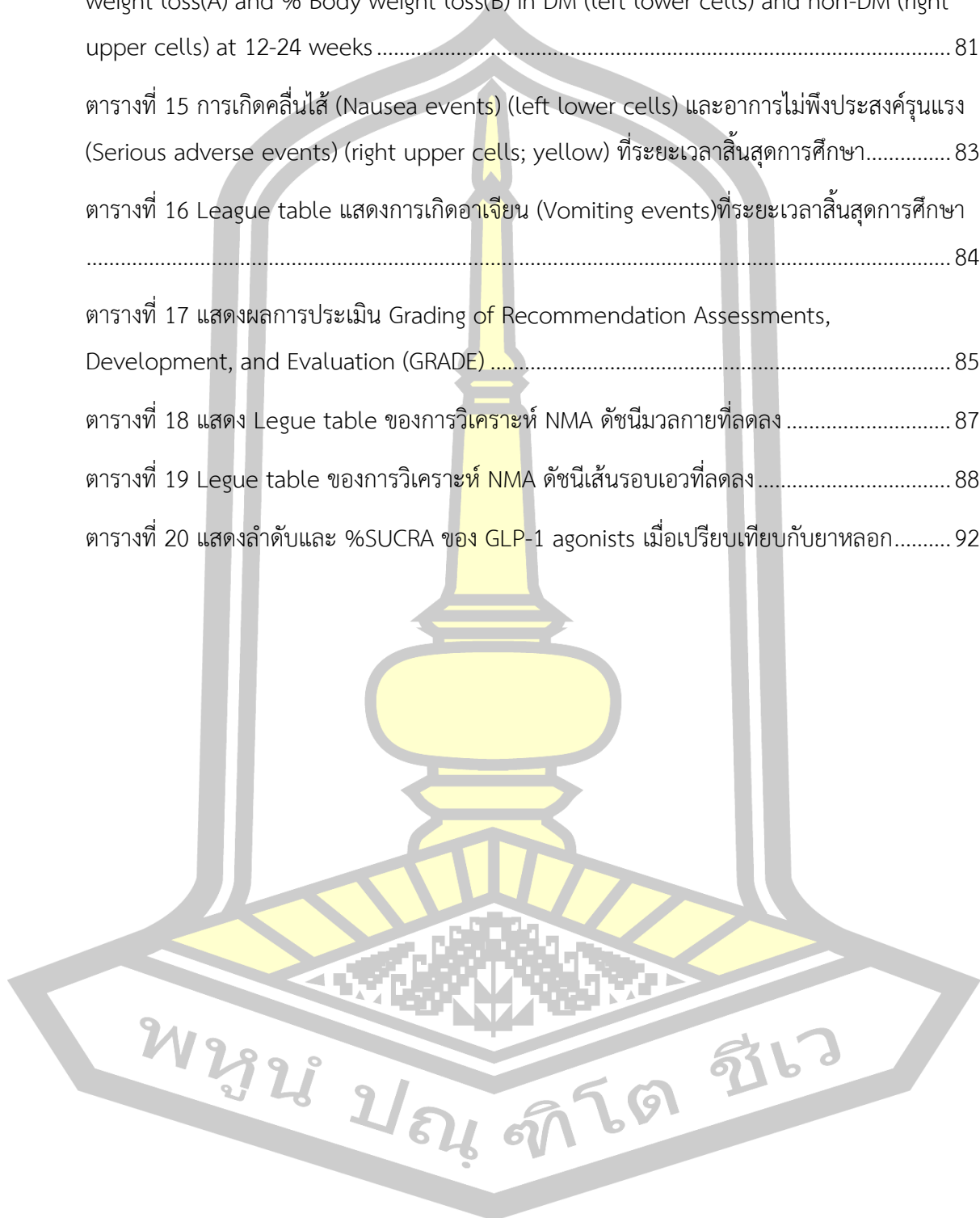
ตอนที่ 2 อภิปรายผลการศึกษา	93
ตอนที่ 3 จุดเด่นและข้อจำกัด	95
ตอนที่ 4 ข้อเสนอแนะ	96
ภาคผนวก.....	97
1.แบบฟอร์มการสกัดข้อมูล (ตารางที่ 1-3).....	97
2.Network plots	99
บรรณานุกรม.....	104
ประวัติผู้เขียน.....	106



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดง The Cochrane Collaboration’s Tool for Assessing the Risk of Bias.....	23
ตารางที่ 2 แสดงคำสำคัญของการค้นงานวิจัย.....	35
ตารางที่ 3 แสดงลักษณะทั่วไปของงานวิจัยที่เข้าร่วมการศึกษา (Characteristics of the included studies).....	67
ตารางที่ 4 แสดง Direct meta-analysis ของ GLP-1 agonists แต่ละคู่.....	71
ตารางที่ 5 แสดง P-value ของ inconsistency test จากโปรแกรมทางสถิติ.....	72
ตารางที่ 6 League table of at least 5% (left lower cells) and 10% (right upper cells) body weight loss at 12-24 weeks.....	72
ตารางที่ 7 แสดง league tableของสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 ที่ >24-52 สัปดาห์ (left lower cells) และ ที่มากกว่า 52 สัปดาห์ (right upper cells).....	74
ตารางที่ 8 แสดง league tableของสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 ที่ >24-52 สัปดาห์ (left lower cells) และ ที่มากกว่า 52 สัปดาห์(right upper cells).....	74
ตารางที่ 9 แสดง Risk ratio ของสัดส่วนผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 และการประเมิน GRADING.....	75
ตารางที่ 10 แสดง Risk ratio ของสัดส่วนผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 และการประเมิน GRADING.....	76
ตารางที่ 11 แสดง mean difference ของร้อยละน้ำหนักที่ลดลงในทุกช่วงเวลา.....	77
ตารางที่ 12 แสดง league table ของ mean different ของการวัดผลร้อยละของน้ำหนักตัวที่ลดลงที่12-24 สัปดาห์(A) , มากกว่า 24 สัปดาห์ถึง 52 สัปดาห์(B) และ มากกว่า 52 สัปดาห์(C).....	78
ตารางที่ 13 แสดง league table ของการวิเคราะห์ subgroup analysis ตามโรคร่วมของผู้ป่วย (DM / non-DM).....	80

ตารางที่ 14 League table ของ subgroup analysis for proportion of at least 5% body weight loss(A) and % Body weight loss(B) in DM (left lower cells) and non-DM (right upper cells) at 12-24 weeks	81
ตารางที่ 15 การเกิดคลื่นไส้ (Nausea events) (left lower cells) และอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง (Serious adverse events) (right upper cells; yellow) ที่ระยะเวลาสิ้นสุดการศึกษา.....	83
ตารางที่ 16 League table แสดงการเกิดอาเจียน (Vomiting events)ที่ระยะเวลาสิ้นสุดการศึกษา	84
ตารางที่ 17 แสดงผลการประเมิน Grading of Recommendation Assessments, Development, and Evaluation (GRADE)	85
ตารางที่ 18 แสดง League table ของการวิเคราะห์ NMA ดัชนีมวลกายที่ลดลง	87
ตารางที่ 19 League table ของการวิเคราะห์ NMA ดัชนีเส้นรอบเอวที่ลดลง	88
ตารางที่ 20 แสดงลำดับและ %SUCRA ของ GLP-1 agonists เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก.....	92



สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดการวิจัย.....	4
ภาพที่ 2 ขั้นตอนการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2566.....	9
ภาพที่ 3 แสดงขั้นตอนการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ด้วยยาตาม ADA guideline 2022	10
ภาพที่ 4 แสดงโครงสร้างยา Semaglutide.....	14
ภาพที่ 5 แสดงคุณภาพของหลักฐาน	20
ภาพที่ 6 แสดงขั้นตอนการทำ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และ การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis).....	21
ภาพที่ 7 แสดงตัวอย่างของ Forest Plot.....	24
ภาพที่ 8 แสดงตัวอย่างของตัวแปรแต่ละกลุ่มการทดลอง	25
ภาพที่ 9 แสดงตัวอย่างของ Funnel Plot	27
ภาพที่ 10 แสดงตัวอย่างของ league table.....	29
ภาพที่ 11 แสดงตัวอย่างของ Ranking probabilities	30
ภาพที่ 12 แสดงตัวอย่างของ SUCRA	31
ภาพที่ 13 แสดงตัวอย่างของ Network graph.....	32
ภาพที่ 14 แสดง Prisma flow ของการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์	41
ภาพที่ 15 แสดงการประเมิน Risk of bias จากเครื่องมือ ROB2	69
ภาพที่ 16 แสดงน้ำหนักตัวที่ลดลงของ GLP-1 agonists ตามขนาดยาต่างๆ (Dose-response graph).....	82
ภาพที่ 17 แสดง Rankogram ของผลการศึกษาในแต่ละช่วงเวลา.....	91

บทที่ 1

ที่มาและความสำคัญของปัญหา

โรคอ้วน คือ โรคที่มีภาวะของปริมาณไขมันที่เพิ่มขึ้นในร่างกายทุกส่วน ทั้งใต้ผิวหนัง และในช่องท้อง ในทางปฏิบัติมีการใช้ body mass index (BMI) หรือดัชนีมวลกายเพื่อวินิจฉัยโรคอ้วนทั้งตัว โดยผู้ที่เป็นโรคอ้วน หมายถึงผู้ที่มีดัชนีมวลกายเกิน 25 กก./ม.² ส่วนผู้ที่มีน้ำหนักเกินหมายถึงมีดัชนีมวลกาย 23-24.9 กก./ม.² (1) สำหรับประเทศไทย สำหรับแนวทางตาม AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity ผู้ที่เป็นโรคอ้วนคือผู้ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 30กก./ม.² หรือมากกว่าหรือเท่ากับ 27 กก./ม.² ร่วมกับมีโรคร่วมเรื้อรังเช่นโรคหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง เบาหวานชนิดที่2 (2) จากรายงานของสำนักงานสถิติแห่งชาติของไทยในปี พ.ศ. 2552 พบว่าจำนวนผู้ที่มีภาวะอ้วนและน้ำหนักตัวเกินเพิ่มขึ้นมากกว่าปี 2534 และในปี 2565 พบผู้ที่มีอายุมากกว่า 19 ปีเป็นโรคอ้วนถึงร้อยละ 46.6 ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเรื้อรังได้มากกว่าคนทั่วไป ในการรักษาภาวะโรคอ้วนหรือน้ำหนักเกินนั้น เริ่มต้นแนะนำให้ปรับพฤติกรรมมารับประทานอาหารและการออกกำลังกายเป็นหลัก ส่วนการใช้ยาจะใช้กรณีที่ปรับพฤติกรรมแล้วยังไม่ได้ผลลัพธ์ตามเป้าหมาย ยาสำหรับลดน้ำหนักที่แนะนำในแนวทางของประเทศไทยและ AGA guideline จะต้องสามารถลดน้ำหนักตัวได้อย่างน้อยร้อยละ 5-10 จากน้ำหนักเริ่มต้น ปัจจุบันยาที่ใช้ในการลดน้ำหนักตัวตามแนวทางของประเทศไทย ได้แก่ ยายับยั้งเอนไซม์ลิเพสของตับอ่อน(Lipase inhibitor) ยายับยั้งการ reuptake ของนอร์เอพิเนฟริน-เซโรโทนิน (Norepinephrine-serotonin reuptake inhibitor) สำหรับการรักษาโรคอ้วนในระยะยาว และยากลุ่มกระตุ้นนอร์ออดรีนาลิน (sympathomimetic drug) สำหรับการรักษาโรคอ้วนในระยะสั้น (ไม่เกิน 3 เดือน)(1) ส่วนในแนวทาง AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity มี แนะนำ ยาใน กลุ่ม GLP-1(Glucagon like peptide-1) receptor agonist เป็นหนึ่งในยาสำหรับลดน้ำหนักตัว (2) และในปัจจุบันมีการใช้เพื่อลดน้ำหนักมากขึ้นทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย

ปัจจุบันพบว่าการมีภาวะน้ำหนักตัวเกินหรือโรคอ้วนสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (3) ซึ่งเป็นโรคเรื้อรังที่พบได้มากในทุก ๆ ประเทศทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย จากการสำรวจสุขภาพประชากรไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งล่าสุดในปี 2008-2009 พบว่าความชุกของโรคเบาหวานในประชากรไทยอายุ 15 ปีขึ้นไป พบร้อยละ 7.7 ในเพศหญิง และ 6.0 ในเพศชาย และพบจำนวนผู้ป่วยมากขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น จากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยก่อนภาวะเบาหวาน (prediabetes) การลดน้ำหนักตัวลงทำให้การเข้าสู่ภาวะเบาหวานช้าลงหรือลดความเสี่ยงในการเป็นโรคเบาหวาน ในขณะที่

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 การลดน้ำหนักจะช่วยเพิ่มการคุมระดับน้ำตาล (Glycemic control)(4) ในประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ร้อยละ 80-90 จะมีภาวะอ้วนหรือน้ำหนักเกินร่วมด้วย ดังนั้นการควบคุมน้ำหนักในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จึงมีความสำคัญ ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในปัจจุบันนั้นมีหลากหลายกลุ่มการรักษา รวมถึงยาในกลุ่ม GLP-1(Glucagon like peptide-1) receptor agonist ซึ่งเป็นกลุ่มยาที่ได้รับความนิยมใช้มากขึ้นนอกจากประสิทธิภาพในการลดน้ำตาลในเลือดแล้ว ยาในกลุ่มนี้ยังมีหลักฐานที่สนับสนุนถึงประสิทธิภาพด้านอื่น ๆ เช่น ช่วยลดความเสี่ยงการเกิดภาวะโรคหัวใจและหลอดเลือด และลดน้ำหนักตัว ดังจะเห็นได้จากการที่ยาในกลุ่มนี้ถูกบรรจุในแนวทางการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ใน American Diabetes Association(ADA) 2022 ซึ่งระบุให้ใช้ยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonist เป็นยาทางเลือกแรกในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดสูง (ASCVD/indicators of high risk) รวมถึงใช้เป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่คุมระดับ HbA1C (Hemoglobin A1C) ไม่ได้และสามารถใช้เป็นยาเสริมในกลุ่มที่ต้องการลดน้ำหนักตัวอีกด้วย (5) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 นั้นการลดลงของน้ำหนักตัวพบว่าจะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะโรคแทรกซ้อนและช่วยลดอัตราการตายได้ ยาที่สามารถช่วยลดน้ำหนักตัวในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้จึงมีประโยชน์ต่อการรักษามากและได้รับความนิยมมากขึ้นในปัจจุบัน(4)

ยาลดน้ำตาลในเลือดในกลุ่ม GLP-1(Glucagon like peptide-1) receptor agonist มีกลไกการออกฤทธิ์ในการลดน้ำตาลเนื่องจากยามีโครงสร้างคล้ายโปรตีน GLP-1 ในร่างกายมนุษย์ โดยโปรตีน GLP-1 เป็นโปรตีนที่สร้างจาก L-cell ในลำไส้เล็ก เมื่อ GLP-1 จับกับ GLP-1 receptor ที่ตับอ่อนจะทำให้เพิ่มการหลั่งฮอร์โมน insulin และลดการหลั่ง glucagon จาก islet cells ในตับอ่อน ส่งผลในการลดระดับน้ำตาลในเลือด นอกจากนี้ยังมีการศึกษาจำนวนมากที่พบว่า ยาสามารถช่วยลดน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ด้วยกลไกจาก GLP-1 ออกฤทธิ์ที่สมองทำให้ลดความอยากอาหาร และออกฤทธิ์ที่ระบบทางเดินอาหาร โดยไปลดการบีบตัวของทางเดินอาหาร ทำให้เพิ่มระยะเวลาที่อาหารคงอยู่ในทางเดินอาหาร (slow gastric emptying time) ทำให้มีการใช้ยาอย่างแพร่หลายเพื่อหวังผลในการลดระดับน้ำตาลและลดน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ซึ่งการลดน้ำหนักตัวในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะช่วยลดความเสี่ยงการเกิดโรคแทรกซ้อนอื่นๆ ได้ด้วย เดิมประเทศไทยมียาในกลุ่ม GLP-1(Glucagon like peptide-1) receptor agonist ได้แก่ exenatide, lixisenatide, liraglutide, dulaglutide, และ semaglutide ซึ่งเป็นยาฉีดในรูปแบบฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง(SC) ปัจจุบันมียาใหม่ที่อยู่ในรูปแบบทางรับประทานทางปากได้ (oral form)(6) และยาใหม่ Tirzapatide ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ในการเป็น Agonist ต่อทั้งตัวรับ GIP และ GLP-1 ที่มีการอนุมัติใช้โดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในการลดน้ำตาล

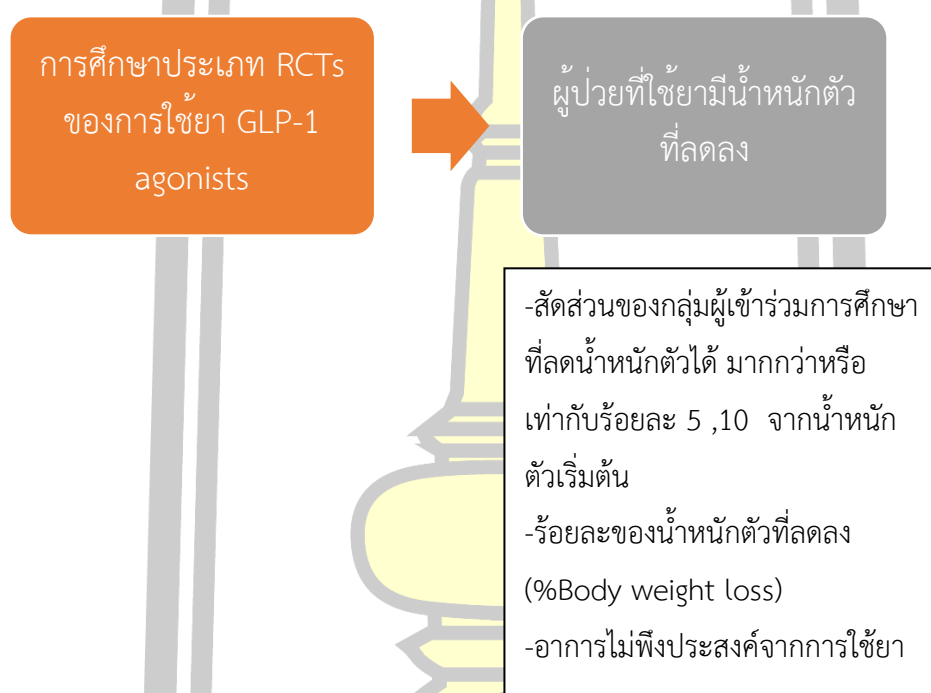
จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ายาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonist มีแนวโน้มที่จะมีประโยชน์ในการลดน้ำหนักตัวในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน และมีบางรายการที่อนุมัติใช้ในขนาดยาสูงเพื่อการลดน้ำหนักตัวในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 จากการศึกษายา Semaglutide SC นั้นมีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักตัวของผู้ป่วยทั้งในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และในกลุ่มผู้ป่วยโรคอ้วนที่ไม่ได้เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 (7) และยา Semaglutide oral form นั้นจากการศึกษาพบว่าแนวโน้มในการช่วยลดน้ำหนักตัวได้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (8) และมียาในขนาดสูง 50 mg มีแนวโน้มจะใช้ลดน้ำหนักได้ในผู้ป่วยโรคอ้วน 2 (9) ส่วนยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonist อื่นๆ ได้แก่ Liraglutide จากการศึกษายาพบว่าการใช้ Liraglutide 3.0 mg ร่วมกับการปรับพฤติกรรมสามารถช่วยลดน้ำหนักตัวลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน (10) Dulaglutide มีการศึกษา ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่า Dulaglutide ในขนาด 1.5 มิลลิกรัม 3 มิลลิกรัม และ 4.5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ สามารถลดน้ำหนักตัวลงได้ และลดน้ำหนักตัวลงได้มากขึ้นในขนาดยาที่สูงขึ้น (11) ยา Exenatide มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเพศหญิงที่มีน้ำหนักตัวเกินร่วมกับการปรับพฤติกรรมด้านการรับประทานอาหารพบว่าผู้ที่ใช้ Exenatide มีสัดส่วนผู้ที่ลดน้ำหนักได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอกที่ 12 สัปดาห์ แต่ที่ระยะเวลา 6 เดือนการลดน้ำหนักตัวลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (12) และยา Lixisenatide ในขนาดยา 20 mcg ต่อวันพบว่าไม่ได้ลดน้ำหนักตัวได้แตกต่างจากยาหลอก (13) จากการศึกษารูปแบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายที่มี ณ ปัจจุบัน พบว่า Tirzepatide 10 และ 15 mg มีแนวโน้มลดน้ำหนักตัวได้ดีที่สุดเมื่อเทียบกับยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonist อื่นๆ (14) จากข้อมูลข้างต้นพบว่า GLP-1 receptor agonist นั้นมีการศึกษามากมายในแง่ของการลดน้ำหนักตัว และยังไม่ได้มีการศึกษาในรูปแบบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่รวบรวมการศึกษาทั้งในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยโรคอ้วนที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน และรวบรวมยาทั้งหมดในกลุ่ม GLP-1 receptor agonist ที่มีในปัจจุบัน (รวม Semaglutide ทั้งรูปแบบ SC และรับประทาน และ Tirzepatide ยาใหม่ในกลุ่ม Dual action GLP-1 and GIP agonist) จึงมีความสนใจในการทำการศึกษานี้ขึ้นในรูปแบบของการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา GLP-1 receptor agonists ในการลดน้ำหนักตัว

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists (ได้แก่ Semaglutide (SC และรับประทาน) , Liraglutide , Dulaglutide , Exenatide , Lixisenatide และ Tirzepatide) ในการลดน้ำหนักตัว

กรอบแนวคิดการวิจัย

ศึกษาผลของ ยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ได้แก่ Semaglutide (SC และ รับประทาน) , Liraglutide , Dulaglutide , Exenatide , Lixisenatide และ Tirzepatide ในการลดน้ำหนักตัว ในผู้ป่วยโรคอ้วนที่มีและไม่มีโรคร่วมเป็นโรคเบาหวาน โดยใช้การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และ การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network Meta-Analysis)



ภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดการวิจัย

ขอบเขตการวิจัย

ทบทวนงานวิจัยโดยครอบคลุมงานวิจัยรูปแบบ Randomized Controlled Trial (RCT) ของยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ในการลดน้ำหนักตัวที่เปรียบเทียบกับยาหลอกและยาในกลุ่ม GLP-1 analogues อื่นๆ ตั้งแต่ช่วงเวลาเริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงเดือนมีนาคม 2567

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

สามารถนำข้อมูลประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักตัว ของยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists มาปรับใช้ในการดูแลผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม และเพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการพัฒนาแนวทางการใช้ยาลดน้ำหนักตัวและเป็นประโยชน์ต่อการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

นิยามศัพท์เฉพาะ

ผู้ป่วยโรคอ้วน หมายถึงผู้มีดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 30 กก./ม.² หรือมากกว่าหรือเท่ากับ 27 กก./ม.² และมีโรคเรื้อรังร่วม เช่น โรคหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โรคเบาหวานชนิดที่2

ผู้ที่มีน้ำหนักตัวเกิน หมายถึง ผู้ที่มีดัชนีมวลกาย 25-30 กก./ม.²

ระดับน้ำหนักตัวที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก หมายถึง ลดน้ำหนักตัวได้อย่างน้อยร้อยละ 5 จากน้ำหนักเริ่มต้น

GLP-1 analogues ในการศึกษาครั้งนี้ หมายถึงยา Semaglutide(SC และรับประทาน) , Liraglutide, Dulaglutide , Exenatide , Lixisenatide และ Tirzepatide

อาการไม่พึงประสงค์รุนแรง คือ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีอาการรุนแรงและควรจะต้องรายงานไปยังองค์การอาหารและยา ได้แก่ การตาย ถึงแก่ชีวิต ต้องเข้าโรงพยาบาล พิกการถาวร พิกการแต่กำเนิด ต้องการเครื่องช่วยชีวิตอย่างเร่งด่วน (15)



บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรม

ภาวะน้ำหนักตัวเกินและโรคอ้วน

โรคอ้วน คือ ภาวะที่มีปริมาณไขมันเพิ่มขึ้นในร่างกายทุกส่วน ทั้งไขมันใต้ผิวหนัง และไขมันใน ช่องท้อง ในทางปฏิบัติจึงใช้ body mass index (BMI) หรือดัชนีมวลกายเพื่อการวินิจฉัยโรคอ้วน ทั้งตัว โดยผู้ที่มีน้ำหนักเกินคือมีดัชนีมวลกายมากกว่า 23-24.9 กก./ม.² และผู้ที่มีโรคอ้วนคือมีดัชนีมวลกายเกิน 25 กก./ม.² ขึ้นไป สำหรับแนวทางตาม AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity ผู้ที่มีภาวะน้ำหนักตัวเกินและโรคอ้วนคือผู้ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 30 กก./ม.² หรือมากกว่าหรือเท่ากับ 27 กก./ม.² ร่วมกับมีโรคร่วมเช่นโรคหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง เบาหวานชนิดที่ 2 (2) จากรายงานขององค์การอนามัยโลกพบว่า มีผู้ที่ป่วยด้วยโรคอ้วนมากถึง 650 ล้านคนในผู้ใหญ่ 350 ล้านคนในวัยรุ่น และ 39 ล้านคนในวัยเด็กและมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ โรคอ้วนเกิดจากการที่ได้รับพลังงานจากอาหารเกินความจำเป็นของการนำไปใช้ โดยพลังงานส่วนเกินนั้นจะถูกนำไปเก็บสะสมในรูปแบบของเซลล์ไขมัน และไกลโคเจนใน adipose tissue และอวัยวะอื่นๆ Adipocyte จาก Adipose tissue ที่หลุดมาในกระแสเลือดจะถูกระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเข้ามากำจัดทำให้เกิดกระบวนการอักเสบ โดย Adipocyte เอง จะมีการหลั่ง Adipocytokine ออกมาต่อสู้อำนาจสำหรับ Adipokines ที่สำคัญเช่น Adiponectin นั้น ในภาวะปกติจะกระตุ้นการหลั่ง insulin แต่ในผู้ที่มีภาวะอ้วนมากขึ้น Adiponectin จะทำงานลดลง และ Leptin ซึ่งเป็น Adipokines อีกตัวจะทำงานเด่นขึ้น โดย Leptin นี้จะมีผลเด่นด้านการเพิ่มความอยากอาหารโดยไปกระตุ้นที่ Hypothalamus นอกจากนั้น Leptin ยังมีผลกระตุ้นการหลั่ง inflammatory cytokines ที่มีผลเพิ่มการอักเสบ อันเป็นผลต่อเนื้อเยื่อให้เกิดโรคเรื้อรังจากการอักเสบอื่นๆเช่นโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคเบาหวานชนิดที่ 2 นอกจากนั้นไขมันที่สะสมที่อวัยวะอื่นๆนอกเหนือจาก Adipose tissue เช่น ตับ กล้ามเนื้อ ตับอ่อน จะนำมาสู่การเกิดการขาดออกซิเจนในอวัยวะเหล่านั้นรวมถึงเกิดการอักเสบมากขึ้น (16) ในการรักษาภาวะโรคอ้วนนั้นจะแนะนำให้ทำการปรับพฤติกรรมในด้านการรับประทานอาหารและการออกกำลังกายเป็นหลัก สำหรับยาที่แนะนำในการใช้เพื่อลดน้ำหนักในแนวทางของประเทศไทยนั้นจะต้องสามารถลดน้ำหนักตัวอย่างน้อยร้อยละ 5-10 จากน้ำหนักตัวเดิม สำหรับยาที่ใช้ในการลดน้ำหนักตัวในประเทศไทยได้แก่ ยาที่ยับยั้งเอนไซม์ลิพัสของตับอ่อน ได้แก่ยา Orlistat ยาที่ยับยั้งการ reuptake ของนอร์เอพิเนฟริน-เซโรโทนิน สำหรับการรักษาโรคอ้วนในระยะยาว Sibutramine และยากลุ่มกระตุ้นนอร์อดรีนาลีนสำหรับการรักษาโรคอ้วนในระยะสั้น (ไม่เกิน 3 เดือน) ได้แก่ยา Phentermine และ Diethylpropion ซึ่งยาเหล่านี้พบว่าการใช้นั้นลดน้อยลงในปัจจุบันเนื่องจากมีผลข้างเคียง

ค่อนข้างมาก(1) สำหรับแนวทางการลดน้ำหนักตัวตาม AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity แนะนำให้ใช้การปรับพฤติกรรม หากในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเกิดโรคเรื้อรังสูงและไม่สามารถลดน้ำหนักตัวได้ตามเกณฑ์เพียงใช้การปรับพฤติกรรม มียาที่แนะนำการใช้ในระยะยาวได้แก่ กลุ่ม GLP-1(Glucagon like peptide-1) receptor agonist ได้แก่ Liraglutide 3 mg และ Semaglutide 2.4 mg โดยแนะนำให้ใช้ได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน และควรให้แบบค่อยๆเพิ่มขนาดยาเพื่อให้ทนต่อผลข้างเคียงได้ และยากลุ่มอื่นๆได้แก่ phentermine-topiramate ER ที่แนะนำในผู้ป่วยไมเกรน และ naltrexone-bupropion ER ที่แนะนำในผู้ป่วยที่ต้องการเลิกบุหรี่หรือกลุ่มผู้ป่วยซึมเศร้า และแนวโน้มนดูเหมือนว่ากลุ่ม GLP-1(Glucagon like peptide-1) receptor agonist จะมีข้อจำกัดในการใช้ยาน้อยกว่ายาอีก 2 รายการข้างต้น (2)

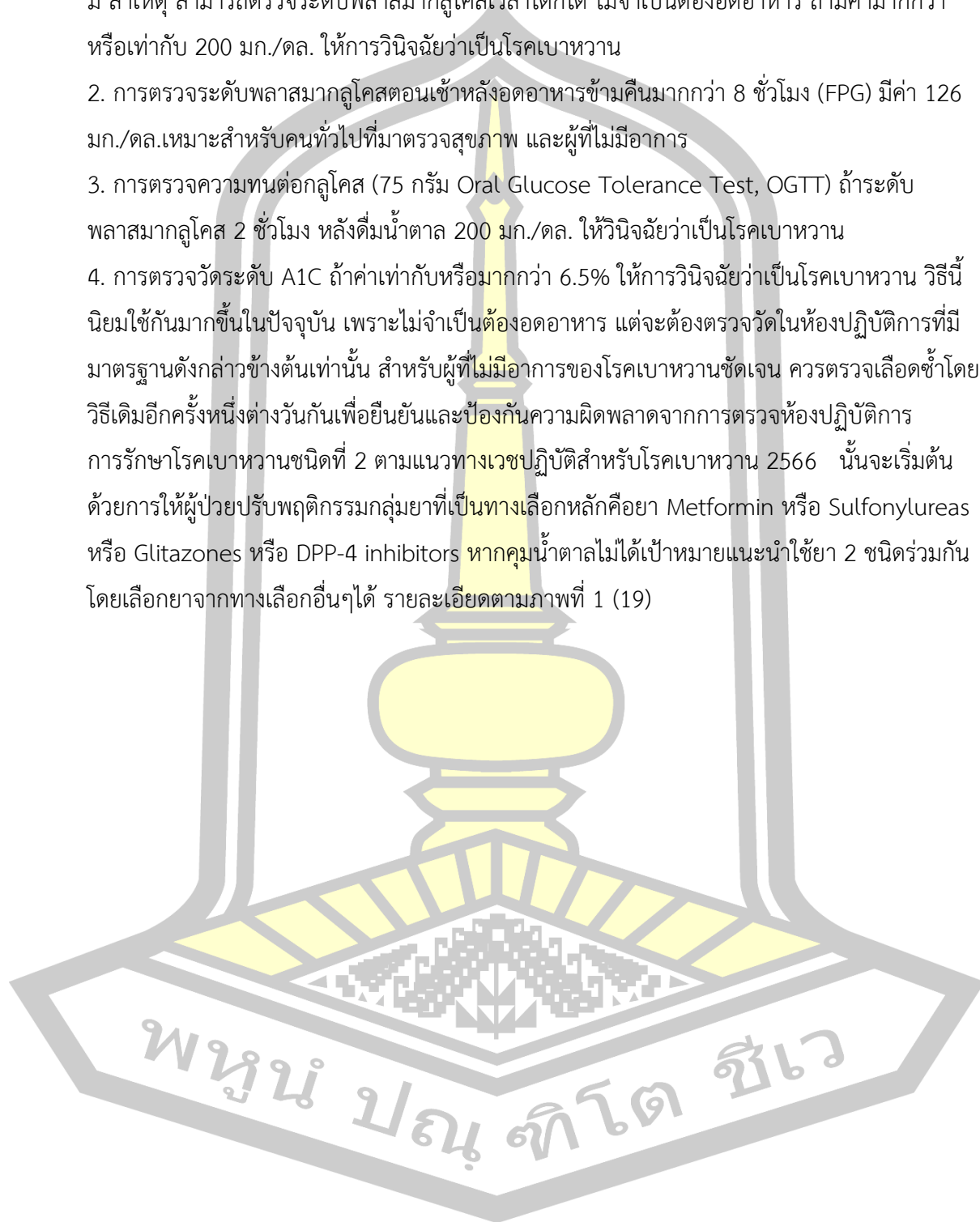
ภาวะน้ำหนักตัวเกินและโรคเบาหวานชนิดที่ 2

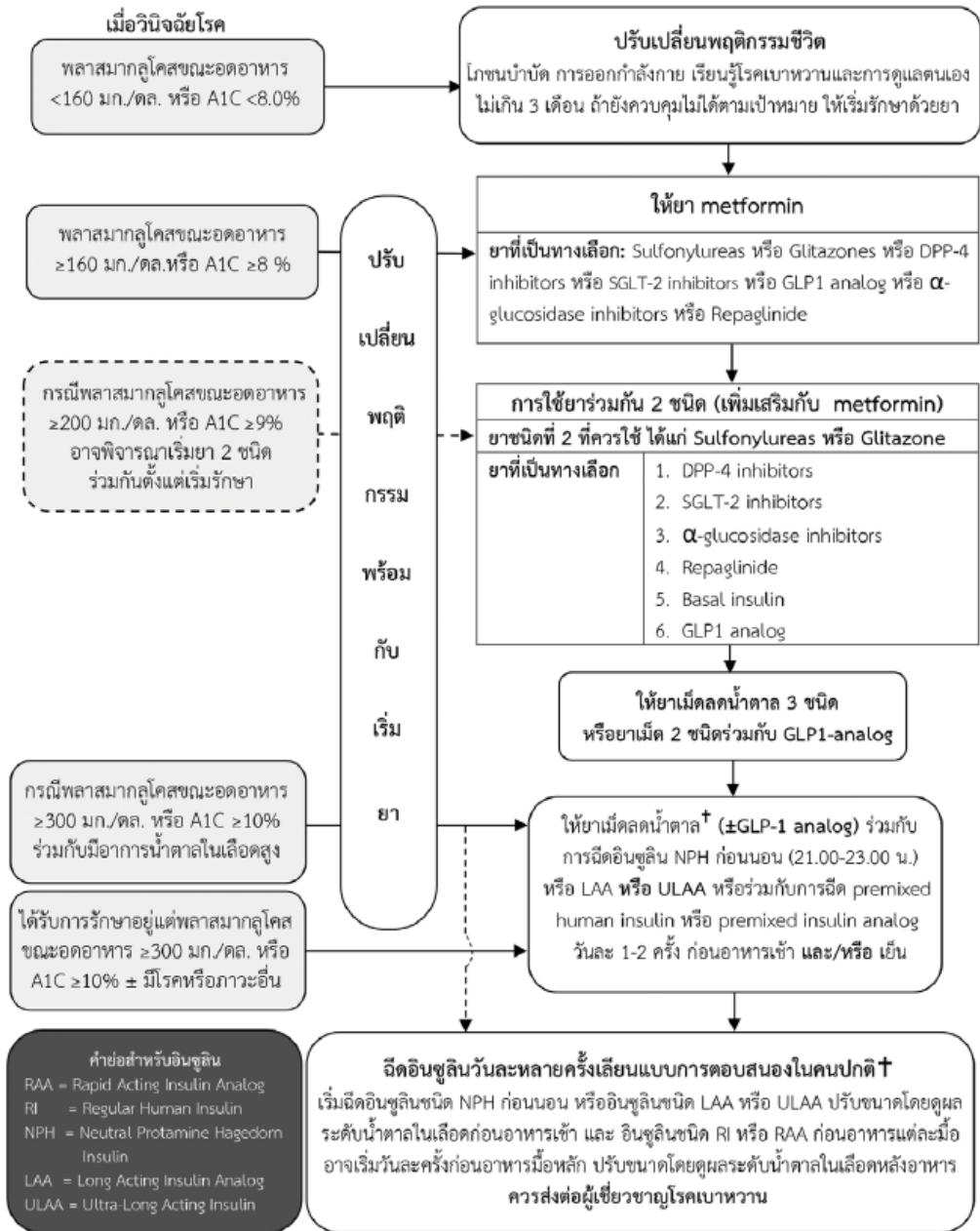
ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวเกินนั้นพบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเรื้อรังต่างๆ รวมถึงโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จากแนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและดูแลรักษาโรคอ้วนของไทยระบุว่าโอกาสการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะเกิดโรค 2 เท่าในคนอ้วนเล็กน้อย, 5 เท่าในคนอ้วนปานกลาง และ 10 เท่าในคนที่อ้วนมาก(1) จากการคาดการณ์พบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 80-90% จะมีภาวะอ้วนหรือน้ำหนักเกินร่วมด้วย (17) สำหรับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 นั้นการที่มีน้ำหนักตัวมากนั้นจะทำให้เกิดภาวะการดื้อต่ออินซูลินที่มากขึ้น (18) ดังนั้นการคุมน้ำหนักตัวในผู้ป่วยเบาหวานก็ถือว่าเป็นสิ่งที่สำคัญ จาก review article เรื่อง The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus (4) พบว่าในผู้ป่วยก่อนภาวะเบาหวาน (prediabetes) การลดน้ำหนักตัวทำให้การเข้าสู่ภาวะเบาหวานช้าลงหรือลดความเสี่ยงในการเป็นโรคเบาหวาน ในขณะที่ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 การลดน้ำหนักจะช่วยเพิ่มการคุมระดับน้ำตาล (Glycemic control)และเพิ่มคุณภาพชีวิต เช่นการเคลื่อนไหว การใช้ร่างกายของผู้ป่วยได้ดีมากยิ่งขึ้น

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดในคนไทย พบประมาณร้อยละ 95 ของผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด เป็นผลจากการมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ร่วมกับความบกพร่องในการผลิตอินซูลินที่เหมาะสม (relative insulin deficiency) มักพบในคนอายุ 30 ปีขึ้นไป รูปร่างท้วมหรืออ้วน (ดัชนีมวลกายในคนเอเชีย 23 กก./ม.^2) อาจไม่มีอาการผิดปกติ หรืออาจมีอาการของโรคเบาหวานได้ โดยการตรวจวินิจฉัยโรคเบาหวานทำได้ 4 วิธีคือ (19)

1. ผู้ที่มีอาการของโรคเบาหวานชัดเจนคือ หิวน้ำบ่อย ปัสสาวะบ่อยและมาก น้ำหนักตัวลดลงโดยที่ไม่มีสาเหตุ สามารถตรวจระดับพลาสมากลูโคสเวลาใดก็ได้ ไม่จำเป็นต้องอดอาหาร ถ้ามีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 200 มก./ดล. ให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน
2. การตรวจระดับพลาสมากลูโคสตอนเช้าหลังอดอาหารข้ามคืนมากกว่า 8 ชั่วโมง (FPG) มีค่า 126 มก./ดล.เหมาะสำหรับคนทั่วไปที่มาตรวจสุขภาพ และผู้ที่ไม่มีอาการ
3. การตรวจความทนต่อกลูโคส (75 กรัม Oral Glucose Tolerance Test, OGTT) ถ้าระดับพลาสมากลูโคส 2 ชั่วโมง หลังดื่มน้ำตาล 200 มก./ดล. ให้วินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน
4. การตรวจวัดระดับ A1C ถ้าค่าเท่ากับหรือมากกว่า 6.5% ให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน วิธีนี้นิยมใช้กันมากขึ้นในปัจจุบัน เพราะไม่จำเป็นต้องอดอาหาร แต่จะต้องตรวจวัดในห้องปฏิบัติการที่มีมาตรฐานดังกล่าวข้างต้นเท่านั้น สำหรับผู้ที่ไม่มีอาการของโรคเบาหวานชัดเจน ควรตรวจเลือดซ้ำโดยวิธีเดิมอีกครั้งหนึ่งต่างวันกันเพื่อยืนยันและป้องกันความผิดพลาดจากการตรวจห้องปฏิบัติการ การรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2566 นั้นจะเริ่มต้นด้วยการให้ผู้ป่วยปรับพฤติกรรมกลุ่มยาที่เป็นทางเลือกหลักคือยา Metformin หรือ Sulfonylureas หรือ Glitazones หรือ DPP-4 inhibitors หากคุมน้ำตาลไม่ได้เป้าหมายแนะนำใช้ยา 2 ชนิดร่วมกัน โดยเลือกยาจากทางเลือกอื่นๆได้ รายละเอียดตามภาพที่ 1 (19)





ภาพที่ 2 ขั้นตอนการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2566



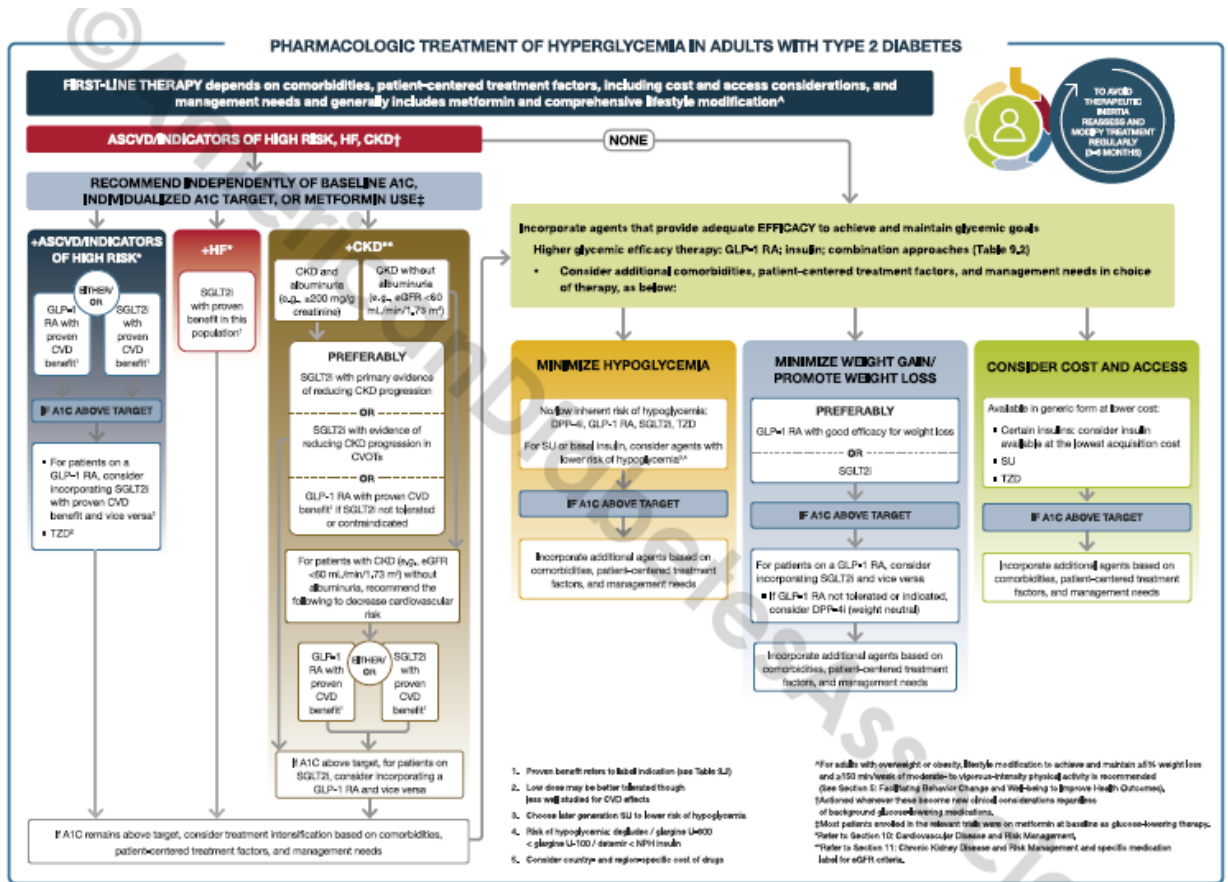


Figure 9.3—Pharmacologic treatment of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes. 2022 ADA Professional Practice Committee (PPC) adaptation of Davies et al. (43) and Buse et al. (44). For appropriate context, see Fig. 4.1. The 2022 ADA PPC adaptation emphasizes incorporation of therapy rather than sequential add-on, which may require adjustment of current therapies. Therapeutic regimen should be tailored to comorbidities, patient-centered treatment factors, and management needs. ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; CVDs, cardiovascular outcomes trials; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; HF, heart failure; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, type 2 diabetes; TZD, thiazolidinedione.

ภาพที่ 3 แสดงขั้นตอนการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ด้วยยาตาม ADA guideline 2022

และจากแนวทางการรักษาเบาหวานตาม STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2022 ของ American Diabetes Association (ADA 2022) แนะนำการปรับพฤติกรรมและใช้ยาทางเลือกแรกตามความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละรายตามที่แสดงในภาพที่ 2 เช่นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (ASCVD/ indicators of high risk) แนะนำเริ่มต้นการรักษาด้วยยาในกลุ่ม GLP-1 RA (Glucagon like peptide-1 receptor agonist) หรือยาในกลุ่ม SGLT2i (Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และพิจารณา ค่า HbA1C และเพิ่มยาชนิดที่ 2 หากผู้ป่วยไม่สามารถคุมระดับ

ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่เกี่ยวข้อง

กลุ่มยาที่ใช้สำหรับลดน้ำตาลในเลือดสำหรับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีตามแนวทางการรักษาได้แก่

1. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยปัจจุบันได้แก่ exenatide, lixisenatide, liraglutide, dulaglutide, albiglutide และ semaglutide โดยกลไก

การออกฤทธิ์คือยาในกลุ่มนี้เป็นกรดอะมิโนที่มีโครงสร้างเลียนแบบ GLP-1 โดยฮอร์โมน GLP-1 ออกฤทธิ์ GLP-1 ลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยชักนำให้มีการหลั่งอินซูลินที่ตอบสนองต่อระดับกลูโคสที่สูงขึ้น (glucose-dependent insulin secretion) ในขณะที่ยับยั้งการหลั่งกลูคาгон (glucagon) ยังช่วยทำให้ตับอ่อนไวต่อระดับกลูโคสและยับยั้งการเกิด pancreatic β -cell apoptosis นอกจากนี้ GLP-1 ยังมีฤทธิ์อื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับการลดระดับน้ำตาลในเลือด เช่น ฤทธิ์ลดการหลั่งสารคัดหลั่งในกระเพาะอาหาร ฤทธิ์ลดการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหาร including enhancement of glucose-dependent insulin secretion, slowed gastric emptying, and reduction of postprandial glucagon and food intake ปัจจุบันใช้เป็นยาเสริมสำหรับประเทศไทย แต่ตาม ADA 2022 ใช้เป็นยาทางเลือกแรกในกรณีผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด สามารถลดระดับ Hemoglobin A1C ได้ 0.8-1.8% ในไทยยังใช้จำกัดเนื่องจากราคาแพง ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่อาการทางเดินอาหารเช่นคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง (19,20)

2. Metformin เป็นยาทางเลือกแรกตามแนวทางการรักษาของไทย เป็นยาที่มีโครงสร้างในกลุ่ม biguanide มีฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดผ่านกลไกลดการสร้างกลูโคสที่ตับ (gluconeogenesis) ลดการดูดกลับของกลูโคสผ่านทางเดินอาหาร และเพิ่มความไวต่ออินซูลินโดยการเพิ่มการใช้กลูโคสมากขึ้นที่ส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย (increasing peripheral glucose uptake and utilization) ในแนวทางฯ ของไทยระบุให้เป็ดยากลุ่มแรกในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 โดยสามารถลดระดับ Hemoglobin A1C ได้ 1-2% โดยยา Metformin เป็นยาที่ได้รับความนิยมใช้เนื่องจากมีราคาถูกและไม่เพิ่มน้ำหนักตัวผู้ป่วย ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคืออาการทางเดินอาหาร และยานี้ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต (19,20)

3. Sulfonylurea เช่นยา Glipizide, Glimepiride, Gliclazide ออกฤทธิ์โดยการจับกับ adenosine triphosphate (ATP)-sensitive potassium channel (K-ATP channel) ใน pancreatic beta cells โดยการยับยั้ง Receptor ดังกล่าวมีผลทำให้มีการหลั่ง Insulin ออกจาก Beta-cell ในตับอ่อนมากขึ้น โดยสามารถหลั่ง insulin ได้ทั้งสภาวะที่มีหรือไม่มี Glucose ยากลุ่มนี้ตามแนวทางการรักษาของไทยใช้เป็นทางเลือกรองของยาอันดับแรกที่จะให้หากผู้ป่วยไม่สามารถใช้ Metformin ได้ สามารถลดระดับ Hemoglobin A1C ได้ 1-2% โดยยากลุ่มนี้เป็นยาราคาถูกแต่ไม่เป็นที่นิยมใช้เนื่องจากเกิดอาการข้างเคียงด้านน้ำหนักตัวเพิ่มและน้ำตาลต่ำค่อนข้างมากหากเทียบกับยากลุ่มอื่น (19,20)

4. Thiazolidinedione คือยา Pioglitazone ออกฤทธิ์ด้วยการเพิ่ม insulin sensitivity ที่ Adipose tissue และเพิ่มการใช้กลูโคสที่กล้ามเนื้อ และคาดว่าช่วยลดการสร้างกลูโคสที่ตับ สามารถลดระดับ Hemoglobin A1C ได้ 0.5-1.4% โดยใช้เป็นยาชนิดที่ 2 ร่วมกับยา Metformin ยากลุ่มนี้มีข้อเสียที่

เพิ่มน้ำหนักตัวและห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว แต่พบความเสี่ยงน้อยเรื่องการเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ(19,20)

5. DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase IV) inhibitors ยาที่มีในประเทศไทยได้แก่ Linagliptin , Vildagliptin , Saxagliptin , Sitagliptin และ Alogliptin ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ DPP-4 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการทำลาย Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) และ glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) ซึ่ง GLP-1 มีบทบาทสำคัญในการหลั่ง Insulin จากตับอ่อน และมีผลต่อทางเดินอาหารในการชะลอการบีบตัวของทางเดินอาหาร(Slow gastric emptying time) ยาในกลุ่ม DPP-4 inhibitors สามารถลดระดับ Hemoglobin A1C ได้ 0.6-1.0% มีข้อดีที่ไม่เพิ่มน้ำหนักตัวของผู้ป่วยและสามารถใช้ได้เป็นยาชนิดที่ 2 ร่วมกับยาอื่น แต่ยังมีข้อจำกัดด้านราคาแพง (19,20)

6. Alpha-Glucosidase inhibitor ได้แก่ยา Acarbose และ Voglibose ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ด้วยการยับยั้งเอนไซม์ alpha-glucosidases ในทางเดินอาหาร ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยน polysaccharide carbohydrates เป็น monosaccharides ส่งผลให้มีการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสผ่านทางเดินอาหารลดลง มักใช้เป็นยาเสริมกับยากลุ่มอื่นหรือลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังมื้ออาหาร สามารถลดระดับ Hemoglobin A1C ได้ 0.4-0.6% มักพบอาการข้างเคียงเกี่ยวข้องกับทางเดินอาหารเช่นท้องอืด แน่นท้อง ท้องเสีย (19,20)

7. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors ยาที่มีในประเทศไทยได้แก่ Empagliflozin , Dapagliflozin และ Canagliflozin ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการไปยับยั้ง Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) ที่ท่อไตในส่วน proximal tubule ซึ่งเป็นส่วนที่ทำการดูดกลับกลูโคสส่วนมาก ทำให้เกิดการขับออกของกลูโคสผ่านทางไตออกสู่ปัสสาวะมากขึ้น สามารถลดระดับ Hemoglobin A1C ได้ 0.6-1.2% ประโยชน์ของยาในกลุ่มนี้พบว่าช่วยลดน้ำหนักตัว และช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ ในแนวทางของไทยยังคงแนะนำเป็นยาเสริมเนื่องจากยามีราคาแพง ผลข้างเคียงที่พบมากคือเรื่องการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (19,20)

ยากลุ่ม GLP-1 Agonist กับการลดน้ำหนักตัว

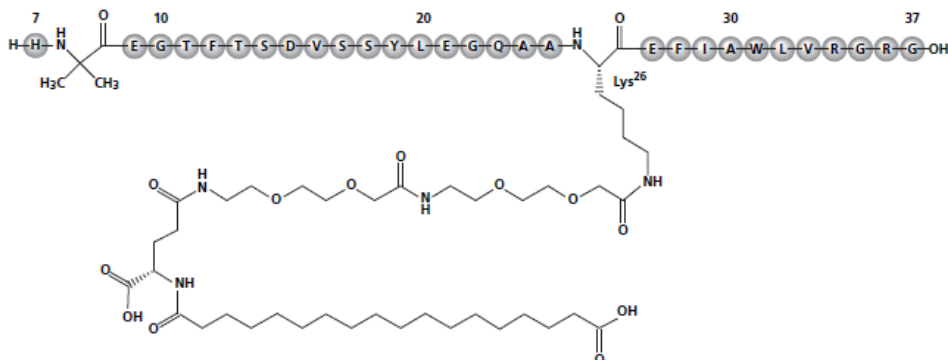
GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) เป็น Hormone ที่สร้างจาก L-cell ในลำไส้เล็ก โดย GLP-1 receptor นั้นมีในหลายๆอวัยวะทั่วร่างกายเช่น Beta-cell ในตับอ่อนเพิ่มการหลั่ง Insulin และลดการหลั่ง Glucagon และมีผลต่ออวัยวะอื่น ๆ ในแง่ของการที่ GLP-1 มีผลต่อการลดน้ำหนักตัวนั้นเกิดจากการที่ GLP-1 สามารถจับกับตัวรับในสมองส่วน Hypothalamus โดยไปกระตุ้น POMC/CART neurons และยับยั้ง neuropeptide Y (NPY) and agouti-related peptide (AgRP) มีผลทำให้ลดความอยากอาหาร และเพิ่มความอิ่มมากขึ้น(21) และเมื่อจับกับตัวรับที่กระเพาะอาหาร ส่งผลให้ชะลอการคงอยู่ของอาหารในกระเพาะอาหาร (Slow gastric emptying time)

ส่งผลให้ลดน้ำหนักตัวได้(22) จากผลการศึกษาหลายๆการศึกษาพบว่ายาในกลุ่ม GLP-1 Agonist สามารถลดน้ำหนักตัวได้ดีทั้งในผู้ป่วยเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน และในเดือนธันวาคม 2014, Liraglutide (ภายใต้ชื่อการค้า Saxenda) ได้รับอนุมัติข้อบ่งใช้ในการใช้ลดน้ำหนักตัวสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน จากบทความ Efficacy of GLP-1 RA Approved for Weight Management in Patients With or Without Diabetes: A Narrative Review ระบุว่า once daily liraglutide, 3.0 mg, และ once weekly semaglutide, 2.4 mg ได้รับข้อบ่งใช้ในการใช้ลดน้ำหนักตัว และ% การลดลงของน้ำหนักตัว (The mean weight loss) ของยาในกลุ่ม GLP-1 Agonist(ในการศึกษารวม Semaglutide และ Liraglutide) ร่วมกับการปรับพฤติกรรมเป็น 6.1% เป็น 17.4% ทั้งในผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน และพบว่า Semaglutide ลดน้ำหนักได้ดีกว่า Liraglutide (23)

ข้อมูลของยา Semaglutide

ยา Semaglutide เป็นยาในกลุ่ม GLP-1 agonist ที่ถูกพัฒนาโครงสร้างให้มี Half life ที่นานขึ้น โดยโครงสร้างหลักถูกสังเคราะห์โดยยีสต์เลียนแบบ GLP-1 hormone และมีการปรับเปลี่ยนโครงสร้างโดยการเติมหมู่ Hydrophilic ที่ตำแหน่ง Lysine 26 ปรับเปลี่ยนโครงสร้างที่ตำแหน่ง 18 เพื่อให้ทนต่อเอนไซม์ dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) มากขึ้น และปรับเปลี่ยนโครงสร้างที่ตำแหน่ง 34 ด้วยการติด fatty di-acid เข้าไป Semaglutide มีน้ำหนักโมเลกุล 4113.58 กรัมต่อโมล โครงสร้างดังแสดงในภาพที่ 3 โดยจัดเป็น Long acting GLP-1 agonist และเมื่อเข้าสู่ร่างกายจะจับกับอัลบูมินทำให้ถูกกำจัดผ่านไตลดลงและถูกกำจัดผ่าน DPP-4 ลดลงด้วย ยาที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยตั้งแต่ 28 มกราคม 2563 ภายใต้ชื่อการค้า Ozempic® เป็นยาในรูปแบบสำหรับการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (Subcutaneous; SC) มี 3 ความแรง ได้แก่ 0.25 , 0.5 และ 1 มิลลิกรัม (ต่อการฉีด 1 ครั้ง) ตามเอกสารกำกับยาของประเทศไทยมีข้อบ่งใช้ในการใช้เป็นยาเดี่ยวหรือร่วมกับยาอื่นในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 โดยขนาดยาที่แนะนำเริ่มต้นที่ 0.25 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง จากนั้น 4 สัปดาห์ ปรับเพิ่ม เป็น 0.5 มิลลิกรัมสัปดาห์ละครั้ง และหลังจากใช้ไปอีก 4 สัปดาห์หากต้องการการคุมระดับน้ำตาลที่มากขึ้นสามารถปรับเพิ่มเป็น 1 มิลลิกรัมสัปดาห์ละครั้งได้ (24,25)

Structural formula:



ภาพที่ 4 แสดงโครงสร้างยา Semaglutide

สำหรับ Semaglutide ในรูปแบบใหม่นั้นคือ Semaglutide รูปแบบ รับประทานทางปาก โดยเป็น GLP-1 Agonist ตัวแรกที่ได้รับทะเบียนยา โดยมีการนำไป co-formulated กับ salcaprozate sodium (SNAC) เพื่อให้บริเวณรอบ ๆ ตัวยาที่มีความเป็นต่างมากขึ้นและลด Proteolytic ทำให้ตัวยาสสามารถดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้มากขึ้น ขึ้นทะเบียนภายใต้ชื่อการค้า Rybelsus® มีขนาด 3 mg, 7 mg และ 14 mg โดยโมเลกุลของยาเป็น GLP-1 analogue เช่นเดียวกับ Semaglutide แบบ SC แต่มีการนำไป co-formulated กับ salcaprozate sodium (SNAC) เพื่อให้บริเวณรอบ ๆ ตัวยา มีความเป็นกรดลดลงและลด Proteolytic ทำให้ตัวยาสสามารถดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้มากขึ้น การดูดซึมยา Semaglutide oral form ถูกดูดซึมเป็นหลักที่กระเพาะอาหาร ขนาดการรักษาของยา Semaglutide oral form และในข้อบ่งใช้ปัจจุบันทั้งของไทยและต่างประเทศแนะนำแค้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย ขนาดยาเริ่มที่ขนาด 3 mg วันละครั้ง เป็นระยะเวลา 30 วัน จากนั้นให้เพิ่มขนาดยาเป็น 7 mg และหากการรักษาไม่ได้ตามเป้าหมายเมื่อครบ 30 วันสามารถเพิ่มเป็นขนาด 14 mg ได้ (ไม่สามารถใช้ขนาดยา 7 mg 2 เม็ดแทนการใช้ขนาดยา 14 mg ได้เนื่องจาก SNAC ที่มีในเม็ดจะไม่พอและไม่สามารถดูดซึมได้อย่างเต็มที่) โดยให้รับประทานยาตอนท้องว่างก่อนอาหารอย่างน้อย 30 นาทีและเครื่องดื่มอื่นๆ และควรรับประทานยาพร้อมกับน้ำเปล่าในปริมาณไม่เกิน 4 ออนซ์ เพื่อการดูดซึมยาที่ดีที่สุด (26)

การศึกษาท่อนหน้าที่เกี่ยวข้อง

จากการศึกษาผลของ Semaglutide SC ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าการใช้ Semaglutide SC ในขนาดของการรักษานั้นสามารถลดน้ำหนักตัวของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเหนือกว่ายาหลอก (27,28) จากการศึกษา 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 ⁽¹²⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 652 คน เปรียบเทียบ Semaglutide SC 0.5 mg และ 1.0 mg กับยาหลอก พบว่า Semaglutide SC 0.5 และ 1 mg ลดน้ำหนักตัว ดัชนีมวลกายและเส้นรอบเอวได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจากข้อมูลของการศึกษานั้นพบว่ากลุ่มที่ใช้ semaglutide SC ทั้ง 0.5 และ 1.0 mg ลดน้ำหนักได้ถึง 5-10 % จากน้ำหนักตัวเดิมซึ่งถือว่ามี Clinical significant นั้นจำนวนมากกว่าในกลุ่มที่ใช้ยาเมื่อเทียบกับยาหลอก (27)

จากการศึกษาการใช้ Semaglutide SC ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 และคนที่ไม่เป็นเบาหวานพบว่า การใช้ Semaglutide ที่ขนาดยาสุดท้ายที่ 2.4 mg SC นั้นสามารถลดน้ำหนักตัวได้อย่างมีนัยสำคัญเหนือกว่ายาหลอก ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ โดยการใช้ยาต่อเนื่องนาน 68 สัปดาห์จะลดน้ำหนักตัวได้มากกว่าการใช้ระยะสั้น (29,30) จากการศึกษา Effects of once-weekly semaglutide 2.4 mg on C-reactive protein in adults with overweight or obesity (STEP 1, 2, and 3): Exploratory analyses of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยน้ำหนักตัวเกิน (มีดัชนีมวลกายเกิน 30 หรือ 27 กก./ตร.ม ที่มีโรคร่วม) ใน step1 และ 3 และผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ใน Step2 ผลการศึกษาใน Step 1 และ 3 ที่เทียบ Semaglutide SC 2.4 mg กับยาหลอก พบว่าผู้ป่วยที่ได้ Semaglutide มีค่า CRP (C-Reactive protein) ลดลงมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยทุกกลุ่มที่แบ่งตามน้ำหนักตัวเริ่มต้นที่ต่างกัน ส่วน step 2 ที่แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ Semaglutide SC 2.4 mg , Semaglutide 1.0 mg และ ยาหลอก พบว่าผู้ป่วยที่ได้ semaglutide มีค่า CRP ลดลงกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อเทียบ Semaglutide 2.4 และ 1.0mg ลด CRP ได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษา CRP พบว่าเป็นสารอักเสบที่สัมพันธ์กับภาวะอ้วน ดังนั้น ยา Semaglutide มีบทบาทในการลด CRP ซึ่งก็น่าจะสัมพันธ์กับความสามารถในการลดน้ำหนักตัว (29)

การศึกษาการใช้ Semaglutide SC ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 นั้นพบว่าการใช้ยา Semaglutide SC 2.4 mg นั้นให้ผลดีในการลดน้ำหนักตัวและไม่ได้พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง และการใช้จริงจากการศึกษาแบบ Observational Study พบว่านอกจากช่วยลดน้ำหนักตัวแล้วพฤติกรรมการรับประทานอาหารของผู้ป่วยนั้นก็เปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้นอีกด้วย (31) จากการศึกษา Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity ที่ศึกษาในผู้ป่วยน้ำหนักตัวเกิน (มีดัชนีมวลกายเกิน 30 หรือ 27 กก./ตร.ม ที่มีโรคร่วม) จำนวน 1961 คนโดยได้ยา Semaglutide SC 2.4 mg เทียบกับยาหลอก พบว่าเมื่อเวลาผ่านไป 68 สัปดาห์ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ Semaglutide มี% น้ำหนักตัวที่ลดลงมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมี % กลุ่ม

ผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักได้เป้าหมายที่มากกว่าหรือเท่ากับ 5% เยอะกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (32)

จากการศึกษาเปรียบเทียบ Semaglutide SC 2.4 mg เทียบกับ Liraglutide 3 mg ที่มีข้อบ่งใช้ในการลดน้ำหนักตัวอยู่ก่อนหน้าแล้วนั้นพบว่า Semaglutide มีผลในการลดน้ำหนักตัวได้ดีกว่าเมื่อใช้ต่อเนื่องไปเป็นเวลา 68 สัปดาห์ โดยการศึกษา Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes โดยศึกษาในผู้ป่วยน้ำหนักตัวเกิน (มีดัชนีมวลกายเกิน 30 หรือ 27 กก./ตร.ม ที่มิโรคร่วม) จำนวน 387 คน โดยเปรียบเทียบ Semaglutide SC 2.4 mg กับ Liraglutide 3.0 mg พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ Semaglutide มี % น้ำหนักตัวที่ลดลงได้มากกว่า Liraglutide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (33)

จากการศึกษาแบบ Observational study การใช้ยา Semaglutide SC จริงใน real world พบว่า การใช้ Semaglutide SC เมื่อเทียบก่อนและหลังการใช้นั้น หลังใช้ไปมีผลลดน้ำหนักอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนการใช้ยา (34,35)

จากการศึกษาการใช้ Semaglutide รูปแบบรับประทาน พบว่านอกเหนือจากการลดระดับน้ำตาลยังช่วยลดน้ำหนักตัวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและช่วยลดความอยากอาหารของผู้ป่วยด้วย (36,37) และการศึกษา PIONEERS พบว่ายา Semaglutide oral นั้นช่วยลดน้ำตาลและลดน้ำหนักตัวได้เหนือกว่ายาหลอก (8) และเมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่นๆพบว่าลดน้ำหนักตัวได้มากกว่า Sitagliptin และ Liraglutide SC แต่ผลยังไม่แน่นอนเมื่อเทียบกับ empagliflozin (38,39) (40) และการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยไตเรื้อรังและกลุ่มที่ต้องใช้อินซูลินพบว่าก็ยังลดน้ำหนักตัวได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(41,42) การศึกษา **PIONEER 1: Randomized Clinical trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes** ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 703 คน เปรียบเทียบ Semaglutide รูปแบบรับประทาน ขนาด 3, 7, 14 mg เทียบกับยาหลอก ใน Secondary endpoint พบว่ากลุ่มที่ได้ Semaglutide oral 14 mg มีผลลดน้ำหนักตัวมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่ม treatment policy estimand ซึ่งคือกลุ่มที่นำผู้ป่วยทั้งหมดมาศึกษาแม้ว่าจะหยุดยาหรือเปลี่ยนเป็นยาอื่น ส่วนกลุ่ม trial product estimand ที่นำผู้ป่วยเฉพาะที่ใช้ยาตาม protocol ไม่หยุดและไม่เปลี่ยนไปใช้ยาอื่นนั้น Semaglutide oral 7 และ 14 mg ลดน้ำหนักได้มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (8)

ในปี 2023 ได้มีการศึกษาของยา Semaglutide รูปแบบรับประทานในขนาดที่สูงขึ้น คือขนาด 50mg เพื่อใช้ในการลดน้ำหนัก ดังการศึกษา Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, doubleblind,

placebo-controlled, phase 3 trial ที่ทำการศึกษากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานและมีน้ำหนักตัวเกินพบว่าการใช้ Semaglutide รูปแบบรับประทานขนาดยา 50 mg ต่อวันช่วยลดน้ำหนักตัวลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมากกว่าเมื่อเทียบกับยาหลอก และยังมีกลุ่มที่ลดน้ำหนักตัวลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกคือมากกว่า 5% จากน้ำหนักตัวพื้นฐานได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งการศึกษานี้จะนำไปสู่การใช้ Semaglutide รูปแบบรับประทานเพื่อการลดน้ำหนักตัวได้ในอนาคต (9)

การเปรียบเทียบ Semaglutide SC และ รูปแบบรับประทานนั้นมีการศึกษา Meta-Analysis คือการศึกษา The efficacy and safety of oral semaglutide for glycaemic management in adults with type 2 diabetes compared to subcutaneous semaglutide, placebo, and other GLP-1 RA comparators: A systematic review and meta-analysis โดยรวบรวมการศึกษา SUSTAINS ของ Semaglutide SC และ PIONEERS ของ Semaglutide oral พบว่ายาในรูปแบบรับประทานไม่ได้ด้อยไปกว่า(non-inferior) ในแง่การลดน้ำตาลและลดน้ำหนักเมื่อเทียบกับยารูปแบบ SC แต่เมื่อดูข้อมูลจากการศึกษาย่อยพบว่ารูปแบบ SC นั้นการลดน้ำหนักตัวดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในทุกๆ subgroup ของขนาดยา แต่ Semaglutide oral นั้นพบว่าแม้แค่ขนาด 14 mg ที่ลดน้ำหนักตัวได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (43)

การศึกษาของยา Liraglutide ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีน้ำหนักตัวเกิน พบว่า Liraglutide ในขนาด 3 มิลลิกรัมลดน้ำหนักตัวได้มากกว่าขนาด 1.8 มิลลิกรัมและได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย Liraglutide ในขนาด 3 มิลลิกรัมมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่าหรือเท่ากับ 5% จากน้ำหนักตัวเริ่มต้นมากถึง 54.3% (44) และผลการศึกษาของยา Liraglutide ในกลุ่มผู้ป่วย ที่มีน้ำหนักตัวเกินและไม่ได้เป็นเบาหวาน พบว่า Liraglutide ในขนาด 3 มิลลิกรัม สามารถลดน้ำหนักตัวลงได้ 8.4 กิโลกรัม แต่มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่พบอาการข้างเคียง คือคลื่นไส้และท้องเสีย มากกว่ายาหลอก (10)

การศึกษาของยา Dulaglutide ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าการใช้ ขนาด dulaglutide 4.5 mg ต่อสัปดาห์ 4.7 kg มากกว่าการใช้ Dulaglutide ขนาด 3.0 mg และ 1.5 mg ต่อสัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (11) การศึกษาเปรียบเทียบ Dulaglutide กับ Liraglutide ในการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ Metformin ร่วมด้วย พบว่า Dulaglutide 1.5 mg สัปดาห์ละครั้ง ลดน้ำหนักตัวลงได้ 2.9 กิโลกรัม และมากกว่า Liraglutide 1.8mg ต่อวันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (45)

การศึกษาของยา Exenatide ในเพศหญิงที่มีภาวะอ้วน พบว่าการใช้ Exenatide ในขนาด 10mcg ต่อวัน เทียบกับยาหลอกร่วมกับการจำกัดอาหาร พบว่าการลดน้ำหนักในระยะยาว 52 สัปดาห์ มีผลไม่ต่างกัน แต่มีแนวโน้มว่ากลุ่มที่ได้ยา Exenatide จะมีสัดส่วนของผู้ที่ลดน้ำหนักตัวได้

มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 มากกว่าในช่วง 12 สัปดาห์แรก (12) ส่วนการศึกษาของยา lixisenatide ที่ได้รับยา Pioglitazone อยู่ก่อนหน้า พบว่า การใช้ยา lixisenatide ในขนาด ไป 24 สัปดาห์ ลดน้ำหนักตัวลง แต่ไม่แตกต่างจากการได้รับยาหลอก ping (13)

สำหรับยาใหม่ Tirzepatide ที่มีกลไกการออกฤทธิ์เป็น agonist ทั้งที่ GIP และ GLP-1 receptors จากการศึกษาในด้านการลดน้ำหนักตัว โดยศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคอ้วนและไม่ได้เป็นเบาหวานโดยเปรียบเทียบ Tirzepatide 5 mg, 10 mg, และ 15 mg ต่อสัปดาห์ เทียบกับยาหลอก พบว่าทั้ง 3 ขนาดลดน้ำหนักตัวได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และขนาดยา 15 mg ต่อสัปดาห์ลดน้ำหนักตัวลงได้มากถึง 20.9% จากน้ำหนักตัวเริ่มต้น และพบอาการข้างเคียงเด่นเป็นอาการทางเดินอาหาร (46)

การศึกษาในรูปแบบการทบทวนวรรณกรรมและการวิเคราะห์หือภิมานที่มี ณ ปัจจุบันของยา เกี่ยวข้องกับการลดน้ำหนักตัว เช่นการศึกษา The Antiobesity Effect and Safety of GLP-1 Receptor Agonist in Overweight/Obese Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis ได้มีการรวบรวมผลของยา liraglutide, exenatide และ semaglutide ในกลุ่มผู้ป่วยโรคอ้วนที่ไม่ได้เป็นเบาหวานพบว่า 24 การศึกษาพบว่าการลดน้ำหนักตัวของยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ลดได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและ Semaglutide (SC) สามารถลดน้ำหนักตัว ดัชนีมวลกายและเส้นรอบเอวได้มากกว่า Liraglutide และ Exenatide ตามลำดับ (47) และจากการศึกษาเรื่อง Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight in adults with obesity without diabetes mellitus—a systematic review and meta-analysis of randomized control trials โดยร่วมกันศึกษา ทั้งหมด 12 การศึกษา ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน ซึ่งการศึกษาที่นำเข้ามาจะมีการศึกษาของยา Semaglutide Liraglutide Exenatide และ Efpeglenatide โดยตัวยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ลดน้ำหนักตัวลงได้อยู่ในช่วง -17.36 to -2.49 kg และมี overall mean difference of -7.1 kg (95% CI -9.2 to -5.0) และ Semaglutide ลดน้ำหนักตัวลงได้เหนือกว่า Liraglutide (48) อีก 1 การศึกษาคือการศึกษา The Weight-loss Effect of GLP-1RAs Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Non-diabetic Individuals with Overweight or Obesity: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials ยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists โดยรวบรวม 41 การศึกษาของยา liraglutide, exenatide semaglutide , efpeglenatide , และ semaglutide plus liraglutide ลดน้ำหนักตัวลงได้เฉลี่ย -5.319 kg และพบว่า dose-response เป็นแบบไม่เป็นเส้นตรง (49) และจากการศึกษา Effects of GLP-1 agonists on proportion of weight loss in obesity with or without diabetes: Systematic review and meta-analysis ที่ทำการศึกษาใน

ผู้ป่วยโรคอ้วนทั้งในกลุ่มที่เป็นและไม่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 โดยรวมผลจากการศึกษาจำนวน ที่ศึกษา ผลของยา Dulaglutide Exenatide Liraglutide Lixisenatide และ Semaglutide ทั้งรูปแบบ SC และรับประทาน ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่เข้าในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists จำนวน ผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่าหรือเท่ากับ 5% อยู่ที่ร้อยละ 50.2 โดยที่ Semaglutide, 2.4 mg SC, มีสัดส่วนของผู้ที่ลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่าหรือเท่ากับ 5% มากกว่ายา semaglutide, <2.4 mg SC; liraglutide, >1.8 mg; semaglutide oral; liraglutide, \leq 1.8 mg; และ exenatide IR ตามลำดับ(50) และจากการศึกษา Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on glycemic control, and weight reduction in adults: A multivariate metaanalysis ที่รวม การศึกษาของยา liraglutide, once-weekly exenatide, dulaglutide, albiglutide, และ semaglutide(SC/oral) ทั้งหมด 31 การศึกษา โดยยา semaglutide(SC) ลดน้ำหนักตัวลงได้ดีกว่า Liraglutide และ Semaglutide(oral) โดยผลรวมยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ลดน้ำหนักตัวลงได้เฉลี่ย -4.05 kg (-5.02 kg, -3.09 kg) (51)

การศึกษาในรูปแบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis; NMA) การศึกษา Association of Glucagon-like Peptide 1 Analogs and Agonists Administered for Obesity with Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Network Meta-analysis มี ที่รวบรวมการศึกษาจำนวน 64 RCTs ที่ทำการเปรียบเทียบยาในกลุ่ม GLP-1 Receptor Agonists ในผู้ป่วยโรคอ้วนหรือน้ำหนักตัวเกินโดยดูผลการศึกษาหลักที่ weight loss over placebo ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยของน้ำหนักตัวที่ลดลงของยาแต่ละตัวคือ -1.44kg (95% CI, -2.14 to -0.74) สำหรับ dulaglutide 1.5 mg ; -1.82kg (-2.42 to -1.23) สำหรับ exenatide immediate release (IR); -2.20kg (-4.31 to -0.08) สำหรับ exenatide extended release (ER); -3.20kg (-6.53 to 0.15) สำหรับ epeglenatide; -2.72kg (-3.35 to -2.09) สำหรับ liraglutide 1.8mg; -4.49kg (-5.26 to -3.72) สำหรับ liraglutide >1.8mg; -0.62kg (-1.22 to -0.02) สำหรับ lixisenatide; -4.33kg (-5.71 to -3.00) สำหรับ semaglutide SC <2.4mg; -9.88kg (-13.17 to -6.59) สำหรับsemaglutide SC 2.4mg; -2.73kg (-4.81 to -0.65) สำหรับ semaglutide oral; and -1.71kg (-2.64 to -0.78) สำหรับ taspoglutide จากการศึกษาจะพบว่า Semaglutide 2.4 mg SC มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักตัวได้สูงสุด

อีก 1 การศึกษาที่เป็น NMA คือการศึกษา Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials ที่ทำการศึกษาแบบผลของ GLP-1receptor agonists ในกลุ่มผู้ป่วยโรคอ้วนที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน โดยรวมผลการศึกษา จาก 7 การศึกษาของยา Semaglutide Liraglutide และ Tirzepatide ผลการศึกษาพบว่า tirzepatide

10 และ 15 mg ต่อสัปดาห์ ลดน้ำหนักได้ดีกว่าการใช้ semaglutide 2.4 mg ต่อสัปดาห์ , semaglutide 0.4 mg ต่อวัน , และ liraglutide 3 mg ต่อวัน ตามลำดับ (14)

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (52,53)

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) หมายถึง การทบทวน การศึกษาที่มีมาก่อนหน้าที่มีหัวข้อและชนิดของงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับคำถามงานวิจัยที่สนใจ โดยเป็น การทำที่มีวัตถุประสงค์ชัดเจน และทำซ้ำได้ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจะมีการค้นหา งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับคำถามงานวิจัยที่สนใจทั้งหมด และมีการคัดเข้าการศึกษาที่เกี่ยวข้องอย่างเป็น ระบบ มีหลักเกณฑ์ในการคัดเลือกการศึกษาเข้ามาอย่างชัดเจน และมีการประเมินคุณภาพของ การศึกษาที่นำเข้ามา

การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) หมายถึง การรวบรวมผลการศึกษาจากหลายๆ การศึกษามาทำการวิเคราะห์เชิงปริมาณด้วยวิธีทางสถิติเพื่อให้ได้ด้วยวิธีที่ถูกต้องและเป็นกลาง โดย จะทำต่อจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ โดยงานวิจัยในรูปแบบการทบทวนวรรณกรรม อย่างเป็นระบบ (Systematic review) และ การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ถือเป็นหลักฐาน ที่มีคุณภาพสูงดังแสดงในภาพที่ 5

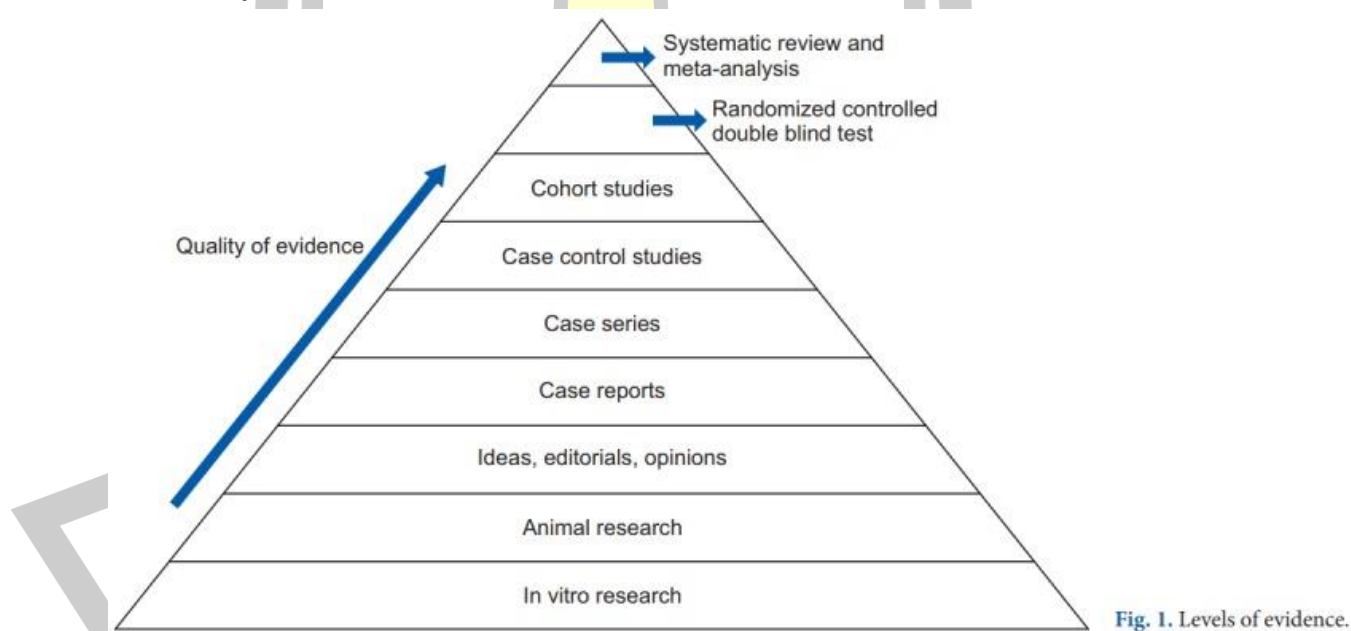


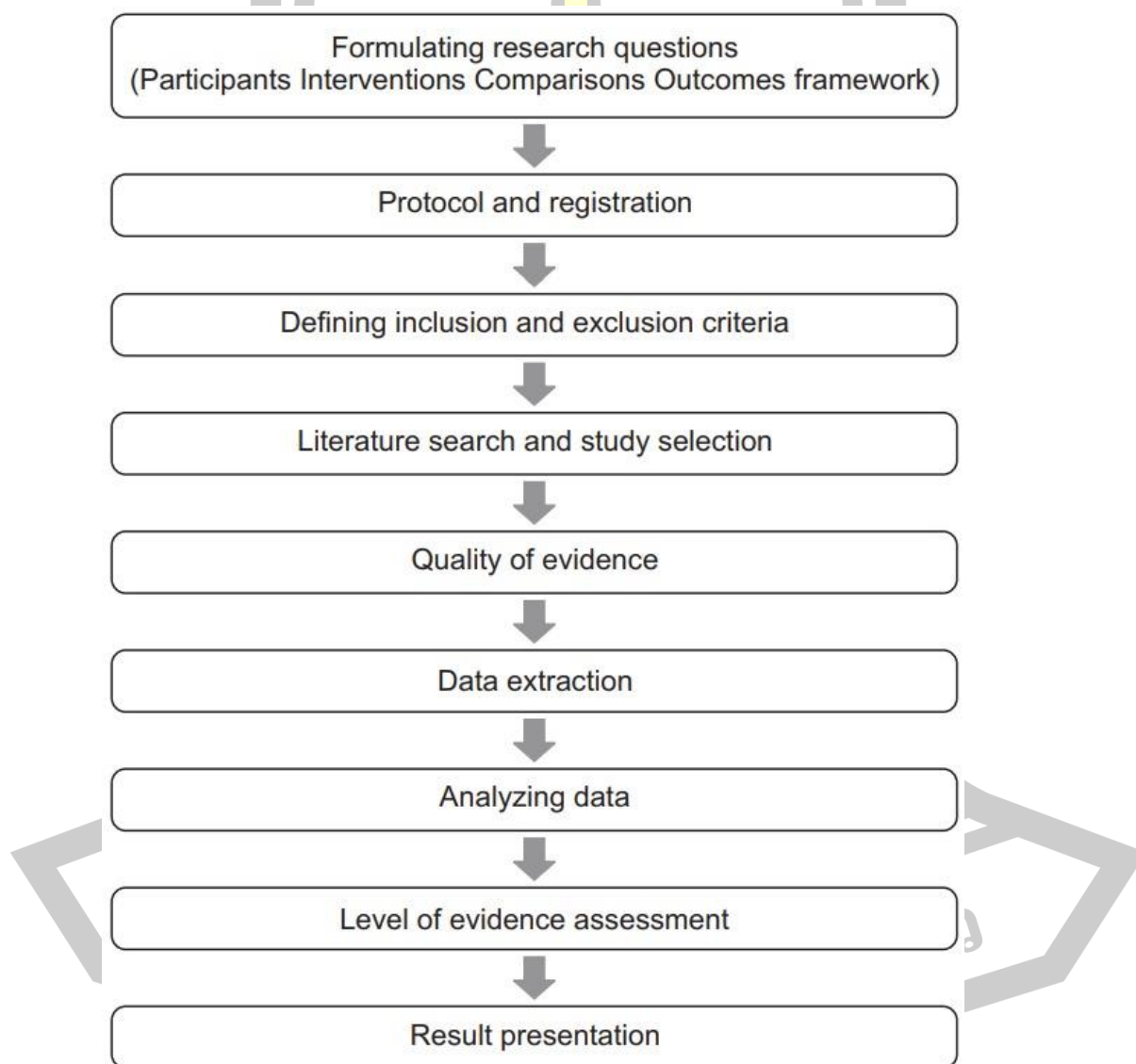
Fig. 1. Levels of evidence.

ภาพที่ 5 แสดงคุณภาพของหลักฐาน

การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network Meta-Analysis) เป็นวิธีที่พัฒนาจาก Meta-analysis เป็นการขยายหลักการของการวิเคราะห์ห่อภิมาณไปสู่การประเมินการรักษาหลายวิธีในการ วิเคราะห์ครั้งเดียว ซึ่งสามารถทำได้โดยการรวมข้อมูลทั้งทางตรงและทางอ้อมเข้าด้วยกัน ข้อมูล ทางตรงหมายถึงผลที่ได้รับจากการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial;

RCT) ตัวอย่างเช่น ในการทดลองเปรียบเทียบการรักษา A และ B หลักฐานโดยตรงคือการประมาณผลสัมพัทธ์ระหว่าง A และ B ส่วนข้อมูลทางอ้อมหมายถึงผลที่ได้รับผ่านเครื่องมือเปรียบเทียบ ตัวอย่างเช่น ในกรณีที่ไม่มี RCT ที่ประเมิน A และ B โดยตรง สิ่งแทรกแซง A และ B สามารถเปรียบเทียบทางอ้อมได้ หากทั้งสองกลุ่มมีการศึกษาเปรียบเทียบกับ C ในการศึกษา (สร้างหลักฐาน A-B-C “แบบเป็น loop”) (54)

ขั้นตอนการทำ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และ การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ดังแสดงในภาพที่ 6



ภาพที่ 6 แสดงขั้นตอนการทำ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และ การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis)

1. การตั้งคำถามงานวิจัย : การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบควรเริ่มต้นจากการมีคำถามงานวิจัยที่เฉพาะและชัดเจน และการวิเคราะห์อภิमानจะต้องรวมผลการศึกษาจากงานวิจัยที่มีความคล้ายคลึงกันและสามารถนำมารวมกันได้ โดยการทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเป็นสิ่งที่จะต้องทำก่อนการทำวิเคราะห์อภิमान โดยการกำหนดคำถามงานวิจัยควรกำหนด ส่วนของประชากร (population) การแทรกแซง(Intervention) การเปรียบเทียบ(Comparator) และผลลัพธ์(Outcome) (PICO) อย่างชัดเจน การเลือกหัวข้อวิจัยจะขึ้นอยู่กับหลักฐานเชิงตรรกะและต้องเลือกหัวข้อที่ผู้อ่านคุ้นเคยและยังไม่ได้มีข้อสรุปอย่างชัดเจน (52)
2. การเขียนเกณฑ์วิธี (Protocol) และลงทะเบียน : ในการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ การลงทะเบียนแผนการวิจัยล่วงหน้ามีความสำคัญมาก การกำหนดผลการศึกษาหลักและรอง (primary/secondary outcomes) และวิธีการศึกษา(methods) เพื่อให้กระบวนการวิจัยโปร่งใส และในกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงวิธีการ จะต้องมีการแจ้งและแจกแจงถึงเหตุผล โดยทั่วไปการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิमानจะทำการลงทะเบียนกับองค์กรเช่น PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) และหมายเลขการลงทะเบียนจะถูกบันทึกไว้เมื่อรายงานการศึกษา เพื่อให้ผู้อ่านสามารถเข้าถึงเกณฑ์วิธี(Protocol) ได้ (52)
3. การกำหนดเกณฑ์การคัดเข้าและการคัดออก (Inclusion and Exclusion criteria) : กำหนดข้อมูลเกี่ยวกับการชนิดการศึกษา(study design study design) คุณลักษณะของผู้ป่วย (patient characteristics) สถานะสิ่งพิมพ์ (ตีพิมพ์หรือไม่ตีพิมพ์) ภาษาที่ใช้ และระยะเวลาการวิจัย หากมีความแตกต่างระหว่างจำนวนผู้ป่วยที่รวมอยู่ในการศึกษาและจำนวนผู้ป่วยที่รวมอยู่ในการวิเคราะห์ จะต้องอธิบายให้ชัดเจนพร้อมทั้งอธิบายคุณลักษณะของผู้ป่วย เพื่อหลีกเลี่ยงไม่ให้ผู้อ่านเกิดความสับสน (52)
4. การค้นหาการศึกษาและการเลือกการศึกษา (Literature search and study selection) : เพื่อเป็นการลดอคติการค้นหาควรทำแบบกว้าง ๆ ที่รวมการศึกษาจำนวนมากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออก โดยทั่วไปแล้ว จะใช้ฐานข้อมูลบรรณานุกรม 3 ฐานข้อมูล ได้แก่ Medline, Embase และ Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) สำหรับการศึกษาภายในแต่ละประเทศ จะต้องรวมฐานข้อมูลของประเทศต่างๆด้วย และยังต้องรวมการศึกษาที่ยังไม่ได้รับการตีพิมพ์ด้วย จากนั้นผู้วิจัยจะคัดการศึกษาที่ซ้ำกันออก เลือกการศึกษาที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเข้า/คัดออกโดยพิจารณาจากบทคัดย่อ จากนั้นจึงทำการเลือกการศึกษาที่คัดมาทั้งหมดมาอ่านเนื้อหาฉบับเต็ม การคัดเลือกการศึกษาจะดำเนินการอย่างเป็นอิสระโดยผู้วิจัยอย่างน้อยสองคน เมื่อมีความคิดเห็นที่ไม่สอดคล้องกัน จำเป็นต้องมีการออกความเห็นผ่านการอภิปรายหรือโดยผู้ตรวจสอบคนที่สาม และกระบวนการคัดเลือกการศึกษาที่เข้าเกณฑ์นี้ต้องมีการวางแผนอย่างเป็นระบบและสามารถทำซ้ำได้ (52)

5. การประเมินคุณภาพของงานวิจัย : หากการศึกษาที่นำเข้ามาทบทวนหรือวิเคราะห์มีคุณภาพต่ำจะทำให้งานวิจัยที่เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบหรือการวิเคราะห์หือภิมานมีคุณภาพต่ำและได้ผลที่ไม่ถูกต้อง ไม่น่าเชื่อถือ แม้ว่าจะใช้หลักการในการวิเคราะห์ข้อมูลที่มีคุณภาพสูง การประเมินคุณภาพของหลักฐานอย่างแม่นยำเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่งต่อการมี ตัวอย่างเช่นการประเมินคุณภาพของการศึกษาแบบ การทดลองแบบสุ่ม (randomized studies) มีการใช้ “risk of bias” ที่จัดทำโดย Cochrane วิธีการนี้จัดประเภทอคติในการศึกษาแบบสุ่มเป็น "ต่ำ" "สูง" หรือ "ไม่ชัดเจน" ดังรายละเอียดในตารางที่ 1 (52)

Domain	Support of judgement	Review author's judgement
Sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow for an assessment of whether it should produce comparable groups.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomized sequen
Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrollment.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.
Blinding	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.
Incomplete outcome data	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group, reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Attrition bias due to amount, nature, or handling of incomplete outcome data.
Selective reporting	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Reporting bias due to selective outcome reporting.
Other bias	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table.

ตารางที่ 1 แสดง The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing the Risk of Bias

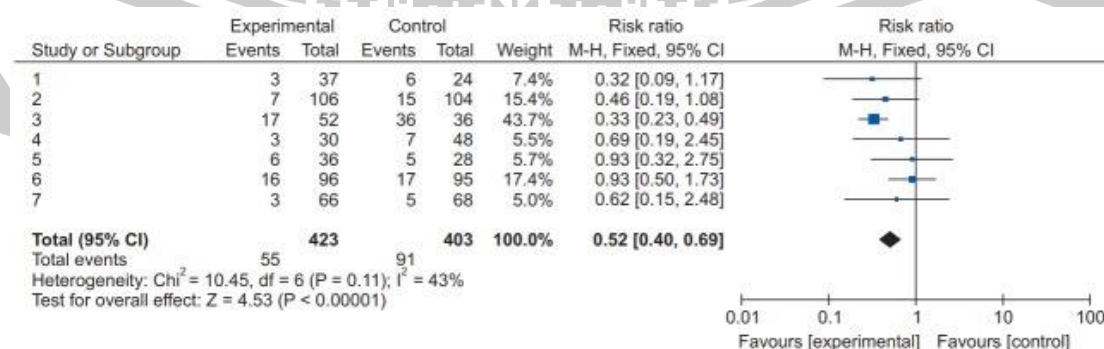
6. การสกัดข้อมูล : จัดทำโดยผู้วิจัยสองคนสกัดข้อมูลตามวัตถุประสงค์และรูปแบบของการศึกษา หลังจากนั้นข้อมูลที่จะถูกตรวจสอบ ข้อมูลบางอย่างอาจมีขนาด รูปแบบ หรือผลลัพธ์ที่แตกต่างกันจึง

อาจจะต้องมีการแปลงข้อมูลเพื่อที่จะนำมารวมกันได้ หากมีความแตกต่างในขนาดและรูปแบบของตัวแปรผลลัพธ์ที่ทำให้เกิดปัญหาในการรวมข้อมูล เช่น การใช้เครื่องมือการประเมินที่แตกต่างกันหรือจุดเวลาการประเมินที่แตกต่างกัน การวิเคราะห์ที่อาจถูกจำกัดอยู่เพียงการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ การสกัดข้อมูลหากมีความแตกต่างก็จะมีกรอบอภิปรายกัน หากจำเป็นก็จะมีการศึกษาผู้เชี่ยวชาญคนที่ 3 (52)

7. Data Analysis

การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) มีจุดมุ่งหมายคือการได้ข้อสรุปที่มีน้ำหนักเชื่อถือและแม่นยำเพิ่มขึ้นมากกว่างานวิจัยแบบเดี่ยวๆ แต่ละการศึกษา ดังนั้น ก่อนการวิเคราะห์ จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องประเมินทิศทางของผลลัพธ์ ขนาดของผลกระทบ ความสม่ำเสมอระหว่างการศึกษา (homogeneity) และความแข็งแกร่งของหลักฐาน หลังจากนั้น ข้อมูลจะได้รับการตรวจสอบทั้งในเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณ หากมีการพิจารณาแล้วว่าไม่สามารถรวมผลการวิจัยที่แตกต่างกันได้ ผลลัพธ์และคุณลักษณะทั้งหมดของการศึกษาแต่ละรายการจะแสดงในตารางหรือในรูปแบบคำอธิบาย ซึ่งเรียกว่าการทบทวนเชิงคุณภาพ แต่การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) คือการทบทวนเชิงปริมาณซึ่งประเมินประสิทธิผลทางคลินิกโดยการคำนวณการประมาณการแบบถ่วงน้ำหนัก (weighted pooled estimate) สำหรับสิ่งแทรกแซง (Intervention) ในการศึกษาแยกกันอย่างน้อยสองการศึกษา (52)

การประมาณการแบบรวมคือผลจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ และโดยทั่วไปจะอธิบายโดยใช้ forest plot สี่เหลี่ยมสีดำใน forest plot คือ Odd ratio (OR) และช่วงความเชื่อมั่น 95% ในแต่ละการศึกษา พื้นที่สี่เหลี่ยมแสดงถึงน้ำหนักที่นำมาประเมินในการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) เพชรสีดำแสดงถึงช่วงความเชื่อมั่น, OR และ ช่วงความเชื่อมั่น 95% ที่คำนวณจากการศึกษาที่รวบรวมไว้ทั้งหมด เส้นแนวตั้งตัวหนาแสดงถึงเส้นไม่มีความแตกต่าง (Line of no effect) (OR = 1) หากช่วงความเชื่อมั่นรวม OR = 1 หมายความว่าไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มการรักษาและกลุ่มควบคุม ดังตัวอย่างในรูปที่ 6



ภาพที่ 7 แสดงตัวอย่างของ Forest Plot

ชนิดของตัวแปร แบ่งออกเป็น 1.ตัวแปรแบบ 2 กลุ่ม (Dichotomous variables) และ 2. ตัวแปรต่อเนื่อง(continuous variables) สำหรับตัวแปรแบบ 2 กลุ่มจะใช้การวิเคราะห์ข้อมูลในรูปแบบของ Odds ratio (OR) , Risk ratio (RR) หรือ Risk difference (RD) สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง ใช้ผลต่างค่าเฉลี่ย (MD) และผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (SMD) (52)

MD คือค่าความแตกต่างสัมบูรณ์ในค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่ม และ SMD คือค่าความแตกต่างเฉลี่ยระหว่างกลุ่มหารด้วยค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หากเป็นการนำเสนอผลลัพธ์ในหน่วยเดียวกัน ก็สามารถใช้ MD ได้ แต่เมื่อนำเสนอผลลัพธ์ในหน่วยต่างกัน ควรใช้ SMD เมื่อใช้ MD จะต้องแสดงหน่วยที่รวมกัน ค่า "0" สำหรับ MD หรือ SMD บ่งชี้ว่าผลของวิธีการรักษาใหม่และวิธีการรักษาที่มีอยู่ไม่มีความแตกต่างกัน ค่าที่ต่ำกว่า "0" หมายความว่าวิธีการรักษาใหม่มีประสิทธิภาพน้อยกว่าวิธีการที่มีอยู่ และค่าที่มากกว่า "0" หมายความว่าวิธีการรักษาใหม่มีประสิทธิภาพมากกว่าวิธีการที่มีอยู่

เมื่อรวมข้อมูลสำหรับตัวแปรแบบ 2 กลุ่ม (Dichotomous variables) สามารถใช้ OR , RR หรือ RD ได้ โดย RR และ RD สามารถใช้สำหรับการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial (RCT)) การศึกษากึ่งทดลอง(quasi-experimental studies) หรือการศึกษาแบบ cohort studies และ OR ใช้สำหรับการศึกษาแบบ case-control studies หรือ cross-sectional studies อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก OR คำนวณได้ยาก จึงแนะนำให้ใช้ RR และ RD หากเป็นไปได้ หากตัวแปรผลลัพธ์เป็นตัวแปรแบบ 2 กลุ่ม สามารถแสดงเป็นจำนวนที่ต้องรักษา (NNT) ซึ่งเป็นจำนวนผู้ป่วยขั้นต่ำที่ต้องได้รับการรักษาในกลุ่มแทรกแซง เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ที่จะเกิดเหตุการณ์ที่กำหนดเกิดขึ้นในผู้ป่วยอย่างน้อยหนึ่งราย เช่นใน RCTตามภาพที่ 7 ถ้า x คือความน่าจะเป็นของเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในกลุ่มควบคุม และ y คือความน่าจะเป็นของเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในกลุ่มแทรกแซง แล้ว $x = c/(c + d)$, $y = a/(a + b)$ และการลดความเสี่ยงสัมบูรณ์ (ARR) = $x - y$ โดย NNT สามารถหาได้เป็นส่วนกลับ $1/ARR$ (52)

	Event occurred	Event not occurred	Sum
Intervention	A	B	a + b
Control	C	D	c + d

ภาพที่ 8 แสดงตัวอย่างของตัวแปรแต่ละกลุ่มการทดลอง

การวิเคราะห์หือภิมานนั้น มีการวิเคราะห์ที่ได้เป็น 2 ประเภทได้แก่ โมเดลแบบอิทธิพลคงที่ (fixed-effect model)และโมเดลอิทธิพลแบบสุ่ม(random-effect model)

โมเดลแบบอิทธิพลคงที่(fixed-effect model)จะใช้ในกรณีที่คาดว่าผลการรักษาจะเหมือนกัน และความแปรผันระหว่างผลลัพธ์ในการศึกษาที่ต่างกัันนั้นเกิดจากข้อผิดพลาดแบบสุ่ม ดังนั้นสามารถใช้โมเดลแบบอิทธิพลคงที่(fixed-effect model)ที่ได้เมื่อการศึกษาได้รับการพิจารณาว่ามี การออกแบบและวิธีการ(methodology)เดียวกัน หรือเมื่อความแปรปรวนในผลลัพธ์ของการศึกษามี น้อย และความแปรปรวนคิดว่าเกิดจากข้อผิดพลาดแบบสุ่ม (52)

โมเดลอิทธิพลแบบสุ่ม(random-effect model)จะใช้ในกรณีที่มีความแตกต่างกันระหว่างการศึกษา ที่นำมารวมกัน โดยจะแตกต่างจากโมเดลแบบอิทธิพลคงที่ตรงที่ถือว่าขนาดของผลของการรักษา แตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา ดังนั้น ความแตกต่างของการแปรผันระหว่างการศึกษาจึงคิดว่าไม่ เพียงแต่เกิดจากข้อผิดพลาดแบบสุ่มเท่านั้น แต่ยังรวมถึงความแปรปรวนระหว่างการศึกษาด้วย ดังนั้น น้ำหนักจึงไม่ลดลงมากนักสำหรับการศึกษากับผู้ป่วยจำนวนไม่มาก (52)

ความต่างแบบของงานวิจัย (Heterogeneity)

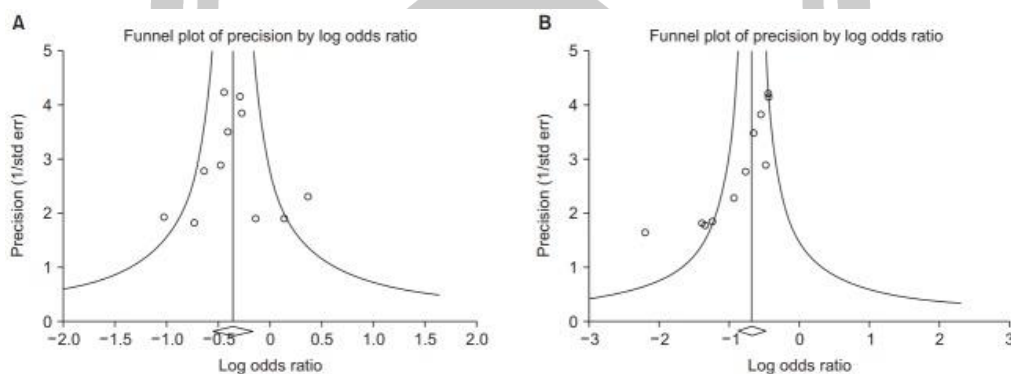
การทดสอบความเป็นเอกพันธ์(Homogeneity test) เป็นวิธีการวัดระดับของความหลากหลายว่า มากกว่าที่คาดว่าจะเกิดขึ้นตามธรรมชาติหรือไม่ คือเมื่อขนาดผลที่คำนวณจากการศึกษาหลายครั้งสูง กว่าข้อผิดพลาดในการสุ่มตัวอย่าง เพื่อทดสอบว่าขนาดของผลลัพธ์ที่คำนวณจากการศึกษาหลายชิ้น จะเหมือนกันหรือไม่ สามารถใช้การทดสอบความเป็นเอกพันธ์ ได้สามประเภท: 1) forest plot 2) Cochrane's Q test (chi-squared) และ 3) สถิติ Higgins I^2 โดยใน forest plot ดังแสดงในภาพที่ 7 การทับซ้อนกันที่มากขึ้นระหว่างช่วงความเชื่อมั่นบ่งชี้ถึงความเป็นเนื้อเดียวกันที่มากขึ้น สำหรับ Q test เมื่อค่า P ของการทดสอบน้อยกว่า 0.1 จะถือว่าแสดงความแตกต่างทางสถิติและสามารถใช้ โมเดลอิทธิพลแบบสุ่ม(random-effect model) ได้ สำหรับค่า I^2 มีค่าอยู่ระหว่าง 0 ถึง 100 เปอร์เซนต์ สำหรับค่าที่ต่ำกว่า 25% ถือว่ามีความเป็นเอกพันธ์สูง ค่าที่สูงกว่า 75 % ถือว่ามีความต่าง แบบของงานวิจัย (Heterogeneity) (52)

แม้ว่าข้อมูลจะไม่ได้มีความเป็นเอกพันธ์(Homogenous) แต่ก็สามารถใช้โมเดลแบบอิทธิพล คงที่(fixed-effect model)ได้ โดยไม่สนใจความแตกต่าง และสามารถนำเสนอผลการศึกษาทั้งหมด แยกกันโดยไม่ต้องนำมารวมกัน อย่างไรก็ตาม ในหลายกรณี มีการใช้โมเดลอิทธิพลแบบสุ่ม(random-effect model) ตามที่อธิบายไว้ข้างต้น และทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย(subgroup analysis)หรือการ วิเคราะห์แบบถดถอยแบบ meta (meta-regression analysis) เพื่ออธิบายความแตกต่าง ในการ วิเคราะห์กลุ่มย่อย ข้อมูลจะถูกแบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยที่คาดว่าจะเนื้อเดียวกัน และวิเคราะห์ตาม กลุ่มย่อยนั้น โดยจะต้องมีการวางแผนใน Protocol ที่กำหนดไว้ล่วงหน้าก่อนที่จะเริ่มการวิเคราะห์ การวิเคราะห์แบบถดถอยแบบ meta (meta-regression analysis) จะคล้ายกับการวิเคราะห์การ ถดถอยแบบปกติ ยกเว้นว่าการสร้างแบบจำลองความแตกต่างระหว่างการศึกษาต่างๆ และโดยปกติ

แล้วจะไม่พิจารณาเมื่อจำนวนการศึกษาน้อยกว่า 10 โดยสามารถพิจารณาการวิเคราะห์การถดถอยแบบตัวแปรเดียวและหลายตัวแปรได้ (52)

อคติในการตีพิมพ์ (Publication bias)

อคติในการตีพิมพ์ถือเป็นอคติในการรายงานประเภทที่พบบ่อยที่สุดในการทำการวิเคราะห์อภิมาน เนื่องจากความเป็นไปได้สูงในการตีพิมพ์การศึกษาที่มีนัยสำคัญทางสถิติมากกว่าการศึกษาที่ไม่มีนัยสำคัญ เพื่อทดสอบการมีหรือไม่มีอคติในการตีพิมพ์ ขั้นแรก สามารถใช้ funnel plot ตัวอย่างดังภาพที่ 9 การศึกษาจะถูกพล็อตบนแผนภูมิกระจายที่มีขนาดเอฟเฟกต์บนแกน x และความแม่นยำหรือขนาดตัวอย่างทั้งหมดบนแกน y หากจุดต่างๆ ก่อตัวเป็นรูปทรงกรวยแบบกลับหัว โดยมีฐานกว้างที่แคบไปทางด้านบนของ นิ่งชี้ว่าไม่มีอคติในการตีพิมพ์(ภาพที่9A) ในทางกลับกัน หากพล็อตแสดงรูปร่างที่ไม่สมมาตร โดยไม่มีจุดอยู่ที่ด้านใดด้านหนึ่งของกราฟ ก็อาจเกิดความลำเอียงในการตีพิมพ์ได้(ภาพที่9B) วิธีที่2 เพื่อทดสอบอคติในการตีพิมพ์ทางสถิติ สามารถใช้การทดสอบความสัมพันธ์อันดับของ Begg และ Mazumdar (Begg and Mazumdar's rank correlation test) หรือการทดสอบของ Egger(Egger's test) ได้ หากตรวจพบอคติในการตีพิมพ์ สามารถใช้วิธีตัดแต่งและเติม(trim-and-fill method) เพื่อแก้ไขอคติ และสำหรับการทำการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายจะใช้ Adjusted funnel plot ในการประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (52)



ภาพที่ 9 แสดงตัวอย่างของ Funnel Plot

การวิเคราะห์ด้วยวิธีวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (NMA)

มีการใช้วิธีการทางสถิติหลายวิธีเพื่อนำการวิเคราะห์อภิมานของเครือข่ายไปใช้ ตัวอย่างเช่น วิธีการ adjusted indirect comparison method with aggregate data, meta-regression, hierarchical models, and Bayesian methods ซึ่งแต่ละวิธีก็จะเหมาะสมกับตัวแปรแต่ละแบบแตกต่างกัน การวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายส่วนใหญ่ในวรรณกรรมปัจจุบันมักใช้ตัวทดลองตัวหนึ่งเพื่อเชื่อมโยงไปเปรียบเทียบกับตัวทดลองอื่นๆที่ยังไม่ได้รับการศึกษาโดยละเอียด การศึกษาระยะเปรียบเทียบในขนาดนี้อาจประเมินประโยชน์ใช้สอยและความคงทนของวิธีการทางสถิติต่างๆ และระบุสถานการณ์ที่วิธีการหรือแบบจำลองเฉพาะเจาะจงมีประสิทธิภาพและเหมาะสมมากกว่าวิธีอื่น(55)

ปัจจัยต่างๆ เช่น จำนวนทั้งหมดของการศึกษาทั้งหมดในเครือข่าย, จำนวนการทดลองที่มีมากกว่าสอง การเปรียบเทียบ, ความต่างแบบของงานวิจัย (heterogeneity) (เช่นความแตกต่างทางคลินิก, วิธีวิเคราะห์, และความแปรปรวนทางสถิติในการเปรียบเทียบโดยตรงและโดยอ้อม), ความไม่สัมพันธ์ (inconsistency) (คือความไม่สอดคล้องระหว่างการเปรียบเทียบโดยตรงและโดยอ้อม), และอคติ (bias) อาจมีผลต่อการประมาณค่าผลที่ได้จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย(55)

การวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบ Pairwise ของสิ่งทดลอง (Intervention) โดยตรงทั้งหมดควรดำเนินการก่อนการทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (NMA) เพื่อให้สามารถประเมินความต่างแบบของงานวิจัย (Heterogeneity) ของการศึกษาในแต่ละการเปรียบเทียบได้ ความต่างแบบของงานวิจัย (Heterogeneity) ที่สูงในการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบคู่ข้อมูลอาจส่งผลกระทบต่อความเชื่อมั่นในผลลัพธ์ของการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายได้ การวิเคราะห์ความต่างแบบของงานวิจัย (Heterogeneity) และ ความสม่ำเสมอของข้อมูล (Consistency) จะต้องวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมทางสถิติ (54)

ขั้นตอนถัดไปคือการพัฒนาโมเดลของ NMA (Network Meta-Analysis) โดยตัวอย่างของโมเดลที่ใช้บ่อยรวมถึงโมเดลหลายตัว เช่น โมเดลหลายตัวแปร (multivariate model) หรือโมเดลลำดับชั้น (hierarchical model) ในกรณีใดก็ตาม การเลือกการรักษาอ้างอิง ซึ่งจะถูกเปรียบเทียบกับ การวิเคราะห์จำเป็นต้องทำการคัดเลือก การรักษาอ้างอิงที่ถูกเลือกใช้งานโดยทั่วไปคือกลุ่มที่ได้รับ placebo หรือไม่มีการรักษาเลย หรือการรักษาที่เป็นที่นิยมที่สุด (54)

8.การนำเสนอผลลัพธ์ : เมื่อรายงานผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) หรือการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ควรอธิบายเนื้อหาและวิธีการวิเคราะห์โดยละเอียด ในขั้นตอนแรกการแสดงผังงาน(flowchart) เพื่อแสดงขั้นตอนของการค้นหาวรรณกรรมและกระบวนการคัดเลือกตามเกณฑ์การคัดเข้า/คัดออก ขั้นตอนที่2 ควรแสดงตารางจะแสดงคุณลักษณะ (characteristics) ของการศึกษาที่รวบรวมไว้ และควรรวมตารางพร้อมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพของหลักฐาน ประการที่สาม ผลลัพธ์ของการวิเคราะห์ข้อมูลจะแสดงด้วย Forest Plot และ Funnel Plot หากผลลัพธ์ใช้ข้อมูลแบบ 2 กลุ่ม (Dichotomous data) สามารถรายงานค่า NNT(number needed to treat) (52,56)

สำหรับการนำเสนอผลลัพธ์ของ การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network Meta-Analysis) จะสามารถนำเสนอได้ในหลายรูปแบบ เช่น

league table เหมาะสำหรับการแสดงผลที่มีตัวเปรียบเทียบหลายๆตัว จะแสดงผลในรูปแบบของตาราง ตามตัวอย่างดัง ภาพที่ 10 โดยในตารางจะแสดงค่าทางสถิติเช่น mean difference และสามารถอ่านเปรียบเทียบได้เป็นคู่ๆ จากตาราง (54,56)

Placebo	-2.52	-1.59	-2.24	-3.44	-4.51	-3.7	-3.56	-2.42	-2.89	-5.61	-4.85	-4.83	-4.37	-1.91
2.52	Apraclonidine	-1.08	0.28	-0.92	-2	-1.18	-0.09	0.09	0.03	-3.1	-2.33	-2.31	-1.85	0.61
3.59	1.08	Brimonidine	1.35	0.15	-0.92	-0.11	1.03	1.17	1.1	-2.02	-1.25	-1.24	-0.78	1.69
2.89	(2.89,4.29)	(-0.52,2.63)	(0.67,2.04)	(-0.87,1.17)	(-1.89,0.16)	(0.64,0.42)	(-0.05,2.1)	(0.4,1.92)	(0.4,1.8)	(-2.69,-1.35)	(-1.8,-0.72)	(-1.92,-0.55)	(-2.23,0.65)	(0.92,2.45)
2.24	-0.28	-1.35	Betaxolol	-1.2	-2.28	-1.46	-0.32	-0.18	-0.25	-3.37	-2.61	-2.59	-2.13	0.33
1.59	(1.59,2.88)	(-1.87,1.29)	(-2.04,-0.67)	(-2.21,-0.19)	(-3.01,-1.51)	(-1.99,-0.94)	(-1.38,0.77)	(-1.03,0.65)	(-0.91,0.4)	(-4.06,-2.7)	(-3.2,-2.02)	(-3.3,-1.88)	(-3.58,-0.7)	(-0.42,1.08)
3.44	0.92	-0.15	1.2	Carteolol	-1.08	-0.26	0.88	1.02	0.95	-2.17	-1.41	-1.39	-0.91	1.33
2.42	(2.42,4.46)	(-0.81,2.64)	(-1.17,0.87)	(0.19,2.21)	(-2.07,-0.09)	(-1.14,0.61)	(-0.42,2.36)	(-0.11,2.54)	(-0.07,1.96)	(-3.16,-1.18)	(-2.3,-0.47)	(-2.4,-0.38)	(-2.54,0.66)	(0.47,2.99)
4.51	2	0.92	2.28	1.08	Levobunolol	0.81	1.95	2.09	2.03	-1.1	-0.33	-0.31	0.14	2.61
3.85	(3.85,2.4)	(0.39,3.58)	(0.16,1.69)	(1.55,3.81)	(0.89,2.07)	(0.25,1.38)	(0.86,3.04)	(1.2,2.99)	(1.28,2.77)	(-1.81,-0.36)	(-0.99,0.33)	(-1.06,0.44)	(-1.32,1.4)	(1.76,3.43)
3.7	1.18	0.11	1.46	0.26	0.81	Timolol	1.14	1.28	1.21	-1.81	-1.15	-1.13	-0.67	1.79
3.16	(3.16,4.24)	(-0.31,2.67)	(-0.42,0.64)	(0.84,1.99)	(-0.61,1.14)	(-1.38,-0.25)	(0.19,2.07)	(0.36,1.99)	(0.69,1.73)	(-2.38,-1.44)	(-1.5,-0.79)	(-1.63,-0.63)	(-2.02,0.67)	(1.18,2.41)
2.56	0.05	-1.03	0.32	-0.88	-1.95	-1.14	Levoketaxolol	0.16	0.07	-3.05	-2.28	-2.27	-1.81	0.66
1.52	(1.52,1.62)	(-1.72,1.81)	(-2.18,0.05)	(-0.72,1.38)	(-2.16,0.42)	(-3.04,-0.88)	(-2.07,-0.19)	(-1.01,1.32)	(-0.99,1.14)	(-4.09,-1.99)	(-3.28,-1.27)	(-3.32,-1.19)	(-3.45,-0.18)	(-0.45,1.78)
2.43	-0.09	-1.17	0.18	-1.02	-2.09	-1.28	-0.14	Bimatoprost	-0.07	-1.19	-2.42	-2.41	-1.95	0.52
1.62	(1.62,3.23)	(-1.75,1.53)	(-1.92,-0.4)	(-0.65,1.03)	(-2.14,0.11)	(-2.98,-1.2)	(-1.39,-0.56)	(-1.32,1.01)	(-0.85,0.71)	(-4.01,-2.36)	(-3.18,-1.66)	(-3.26,-1.55)	(-3.47,-0.44)	(-0.39,1.43)
2.49	-0.03	-1.1	0.25	-0.95	-2.03	-1.21	-0.07	0.07	0.07	Dorzolamide	-3.12	-2.36	-1.84	0.58
1.85	(1.85,3.13)	(-1.62,1.94)	(-1.8,-0.4)	(-0.4,0.91)	(-1.96,0.07)	(-2.77,-1.28)	(-1.71,-0.69)	(-1.14,0.99)	(-0.71,0.85)	(-3.8,2.44)	(-2.95,-1.76)	(-3.05,-1.63)	(-3.32,-0.45)	(-0.19,1.36)
5.61	3.1	2.02	3.37	2.17	1.1	1.91	3.05	3.19	3.12	Bimatoprost	0.77	0.78	1.24	3.71
4.96	(4.96,6.29)	(1.53,4.45)	(1.25,2.69)	(2.7,4.06)	(1.18,3.16)	(0.36,1.33)	(1.44,2.38)	(3.99,4.09)	(2.36,4.03)	(2.44,3.8)	(0.27,1.26)	(0.26,1.3)	(-0.18,2.63)	(2.97,4.44)
4.85	2.33	1.25	2.61	1.41	0.33	1.15	2.28	2.42	2.36	-0.77	Latanoprost	0.02	0.48	2.94
4.24	(4.24,5.46)	(0.79,3.85)	(0.72,1.8)	(2.02,3.2)	(0.47,2.35)	(-0.11,0.99)	(0.79,1.5)	(1.27,3.28)	(1.46,3.18)	(-1.76,2.95)	(-1.26,-0.27)	(-0.5,0.53)	(-0.91,1.83)	(2.33,3.55)
4.83	2.31	1.24	2.59	1.39	0.31	1.13	2.27	2.41	2.34	-0.78	0.02	Travoprost	0.46	2.92
4.12	(4.12,5.54)	(0.71,3.88)	(0.55,1.82)	(1.89,3.1)	(0.38,2.4)	(-0.44,1.06)	(0.81,1.83)	(1.19,3.32)	(1.35,3.09)	(-1.3,-0.26)	(-0.53,0.5)	(-0.98,1.97)	(2.17,3.88)	
4.37	1.85	0.78	2.13	0.93	-0.14	0.67	1.81	1.95	1.88	-1.24	-0.48	-0.46	Tafiprost	2.46
2.94	(2.94,3.87)	(-0.15,1.83)	(-0.65,2.23)	(0.7,3.58)	(-0.66,2.54)	(-1.6,1.32)	(0.67,2.02)	(0.18,3.43)	(0.45,3.47)	(0.45,3.32)	(-2.65,0.18)	(-1.83,0.91)	(-1.87,0.98)	(1.01,3.91)
1.91	-0.61	-1.89	-0.33	-1.53	-2.81	-1.79	-0.66	-0.52	-0.58	-3.71	-2.94	-2.92	-2.46	Unoprostone
1.15	(1.15,2.67)	(-2.21,0.99)	(-2.45,0.92)	(-1.08,0.42)	(-2.39,-0.47)	(-3.43,-1.79)	(-2.41,-1.18)	(-1.78,0.41)	(-1.43,0.89)	(-4.44,-2.97)	(-3.55,-2.33)	(-3.68,-2.17)	(-3.95,-2.01)	

Posterior means (95% Bayesian credible intervals) are calculated by column - row under the Lu and Ades homogeneous random effects model assuming consistency (22). Mean difference < 0 favors the drug in the column; mean difference > 0 favors the drug in the row.

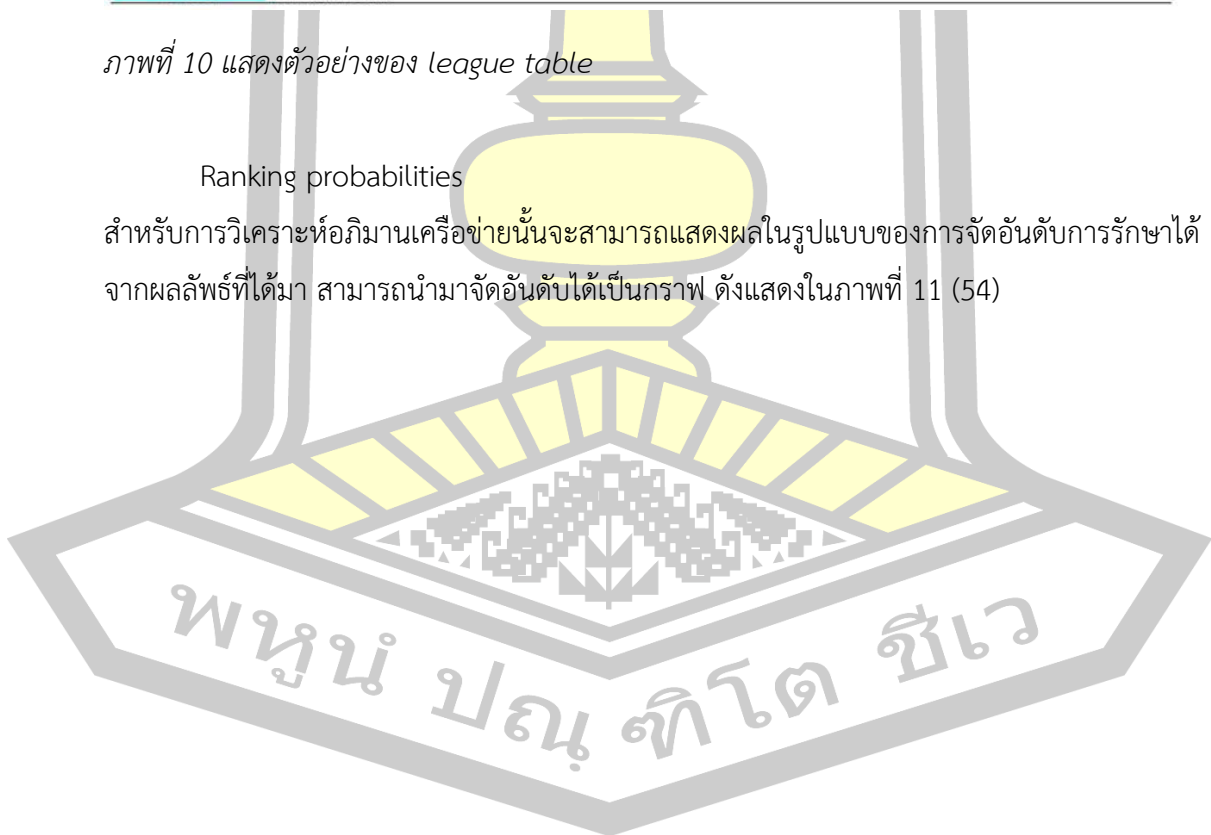
Color coding:

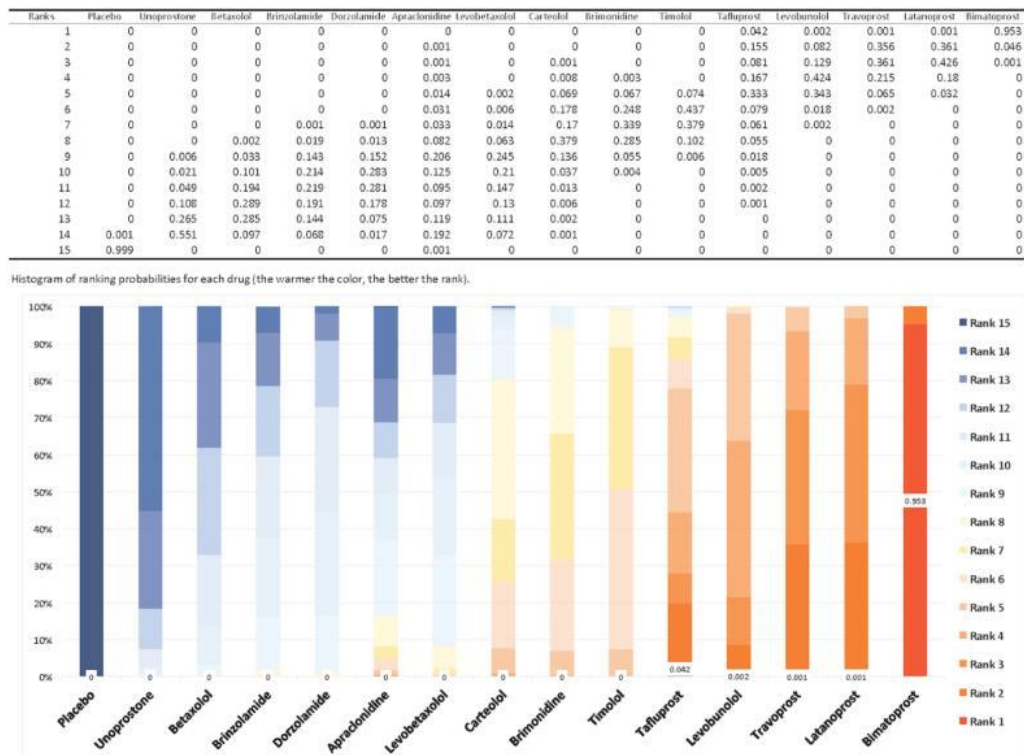
- White: Placebo/vehicle/no treatment
- Purple: Alpha-2 adrenergic agonist
- Yellow: Beta-blocker
- Orange: Carbonic anhydrase inhibitor
- Turquoise: Prostaglandin analog

ภาพที่ 10 แสดงตัวอย่างของ league table

Ranking probabilities

สำหรับการวิเคราะห์หือภิมานเครือข่ายนั้นจะสามารถแสดงผลในรูปแบบของการจัดอันดับการรักษาได้จากผลลัพธ์ที่ได้มา สามารถนำมาจัดอันดับได้เป็นกราฟ ดังแสดงในภาพที่ 11 (54)



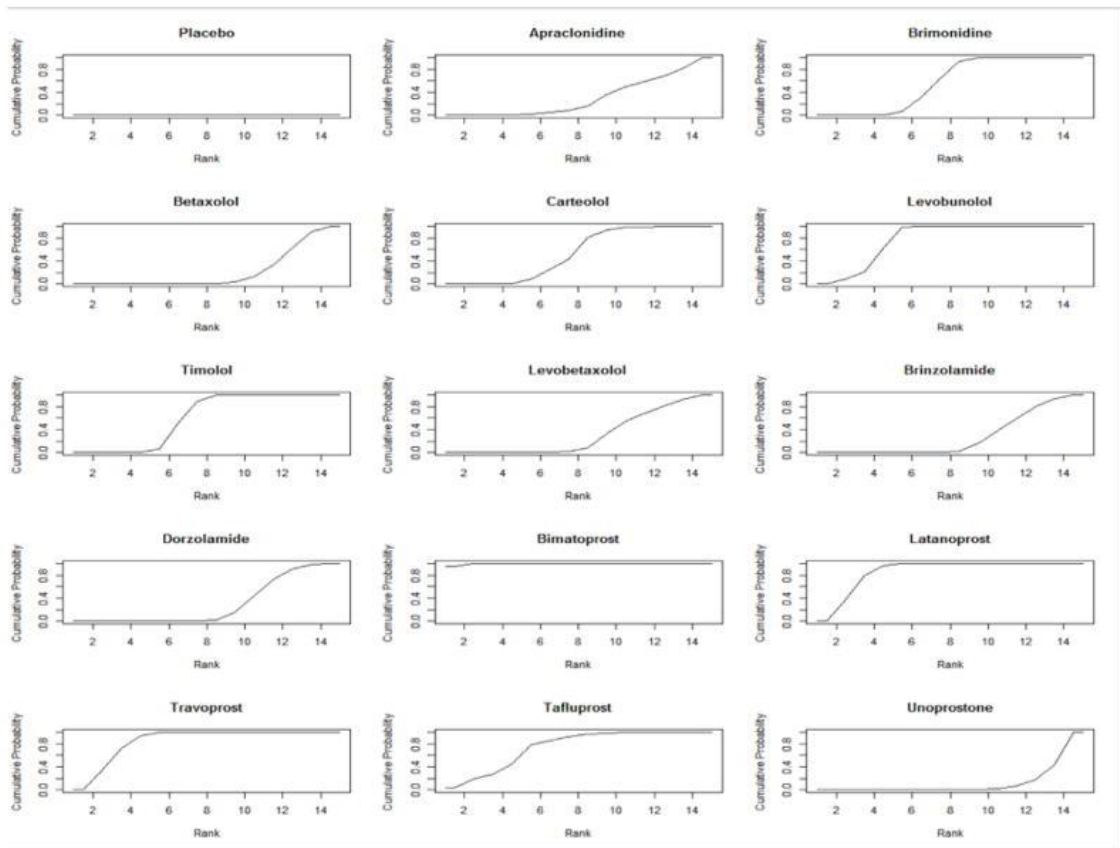


ภาพที่ 11 แสดงตัวอย่างของ Ranking probabilities

surface under the cumulative ranking curves (SUCRA)

สามารถจัดอันดับการรักษาตามค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟความน่าจะเป็นในการจัดอันดับที่สะสม (SUCRA) ค่า SUCRA แสดงถึงความน่าจะเป็นที่การรักษาจะเป็นตัวเลือกที่ดีที่สุด ค่า SUCRA ที่ 100% แสดงว่าการรักษานั้นมีประสิทธิภาพดีที่สุดในเครือข่าย ในขณะที่ค่า 0% แสดงว่าการรักษานั้นมีประสิทธิภาพที่น้อยที่สุด ค่า SUCRA มากๆ หมายถึงการจัดอันดับการรักษาที่ดีในเครือข่าย โดยแสดงในรูปแบบกราฟ แกน X แทนด้วยเปอร์เซ็นต์ของโอกาสในการเป็นยาที่ดีที่สุด (Cumulative Probability) และ แกน Y แทนด้วยช่วงอันดับ (Rank of Best-Worst) ดังที่แสดงตัวอย่างในภาพที่ 12 (54)

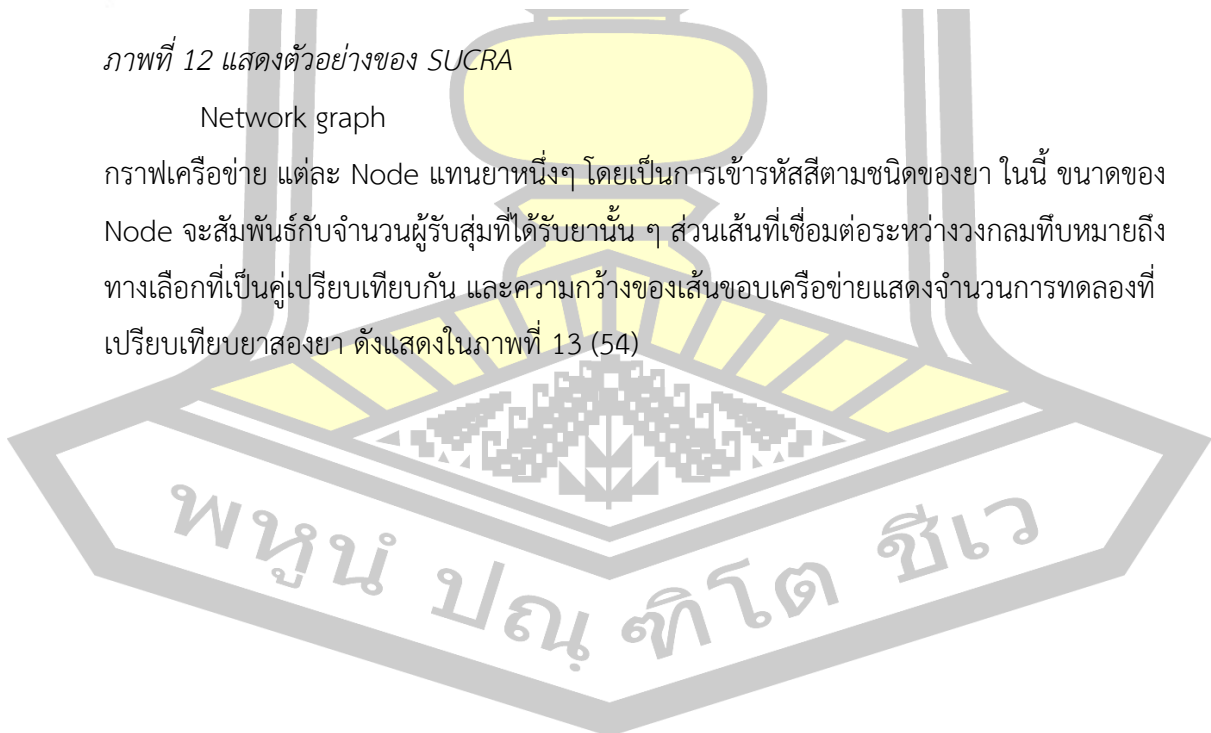
พหุ ประสิทธิภาพ

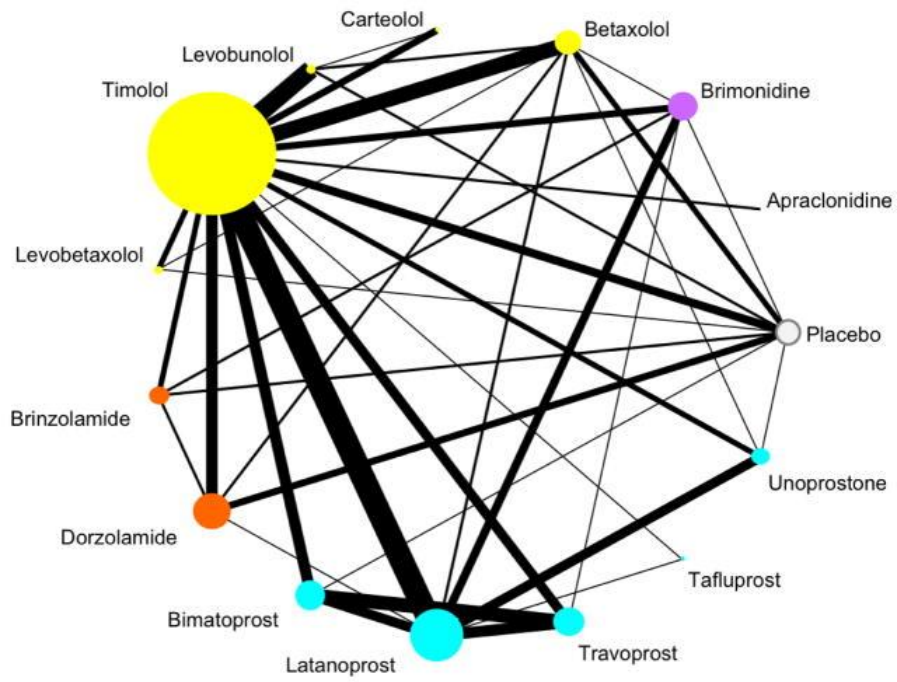


ภาพที่ 12 แสดงตัวอย่างของ SUCRA

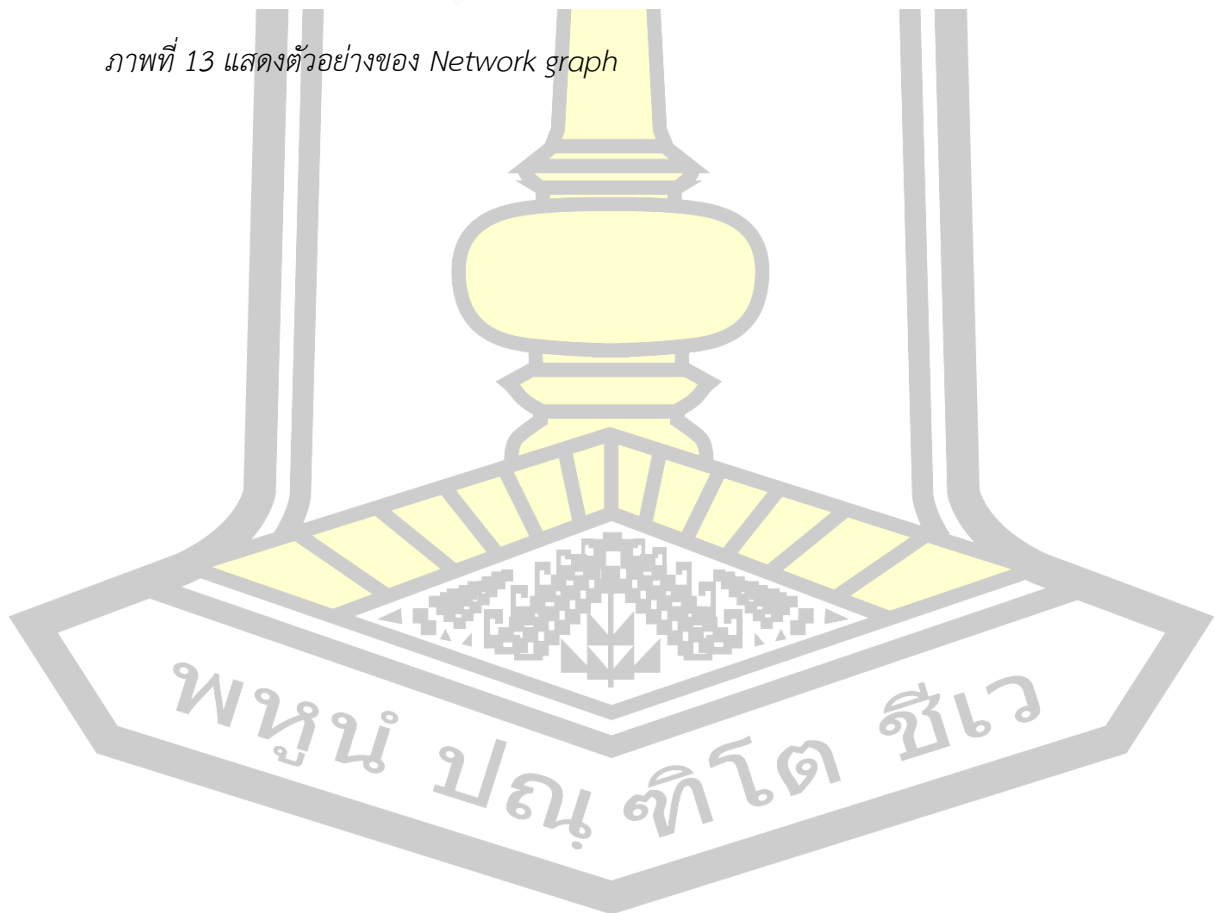
Network graph

กราฟเครือข่าย แต่ละ Node แทนยาหนึ่งๆ โดยเป็นการเข้ารหัสสีตามชนิดของยา ในนี้ ขนาดของ Node จะสัมพันธ์กับจำนวนผู้รับสุ่มที่ได้รับยานั้น ๆ ส่วนเส้นที่เชื่อมต่อระหว่างวงกลมที่บ่งหมายถึง ทางเลือกที่เป็นคู่แข่งกัน และความกว้างของเส้นขอบเครือข่ายแสดงจำนวนการทดลองที่เปรียบเทียบยาสองยา ดังแสดงในภาพที่ 13 (54)





ภาพที่ 13 แสดงตัวอย่างของ Network graph



บทที่ 3

รูปแบบวิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic Review: SR) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network Meta-analysis: NMA) ครอบคลุมงานวิจัยรูปแบบ Randomized Controlled Trial (RCT) ของยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ในการลดน้ำหนักตัวที่เปรียบเทียบกับยาหลอกและยาในกลุ่ม GLP-1 (Glucagon like peptide-1) receptor agonist อื่นๆ ตั้งแต่ช่วงเวลาเริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงเดือนมีนาคม 2567

เกณฑ์การเลือกตัวอย่าง (เกณฑ์การคัดเลือกเข้าและคัดออก)

ในการศึกษานี้จะทบทวนงานวิจัยโดยครอบคลุมงานวิจัยรูปแบบ Randomized Controlled Trials (RCTs) ที่ศึกษาประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ในการลดน้ำหนักตัว โดยการสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ที่มีความน่าเชื่อถือ
เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (Inclusion criteria)

เป็นงานวิจัยรูปแบบ Randomized Controlled Trials (RCTs)

เป็นงานวิจัยที่ศึกษาผลของ GLP-1 receptor agonists รูปแบบฉีดใต้ผิวหนังหรือรูปแบบรับประทานรูปแบบใดรูปแบบหนึ่งหรือทั้งสองรูปแบบ ต่อการลดลงของน้ำหนักตัว (ทั้งเป็น Primary outcome และ Secondary outcome) โดยมีตัวเปรียบเทียบเป็นยาหลอกหรือ GLP-1 (Glucagon like peptide-1) receptor agonist อื่นๆ

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

ไม่ผ่านเกณฑ์การประเมินบทความคัดย่อ

ไม่สามารถเข้าถึงรายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ได้

การศึกษาที่น้อยกว่า 12 สัปดาห์

เครื่องมือวิจัย

1. ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ที่ใช้ในการสืบค้นงานวิจัย ได้แก่ PUBMED, EMBASE, Cochrane Central Register of Control Trials (CENTRAL), Scopus , International Standard Randomized Controlled Trials Number (ISRCTN) registry (www.isrctn.com) , ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) , World Health Organization International

Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (apps.who.int/trialsearch/) และ EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>)

2.โปรแกรมจัดการข้อมูลบรรณานุกรม ในการศึกษาครั้งนี้ใช้ โปรแกรม Mendeley reference manager และ Endnote Library

3.โปรแกรมวิเคราะห์ทางสถิติ ในการศึกษาครั้งนี้ใช้โปรแกรม STATA

4.แบบฟอร์มการสกัดข้อมูล (Data extraction form) ข้อมูลที่พิจารณาสกัดได้แก่

ข้อมูลทั่วไปของงานวิจัย ได้แก่ชื่อผู้วิจัย ปีที่ตีพิมพ์ ระยะเวลาการวิจัย

ข้อมูลเกี่ยวกับกลุ่มตัวอย่างในแต่ละการศึกษา ได้แก่ จำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มทดลอง สัดส่วนของจำนวนเพศชาย อายุเฉลี่ย โรคร่วม

ข้อมูลของสิ่งทดลองที่ให้ (Intervention) และสิ่งเปรียบเทียบ ได้แก่ ขนาดยา รูปแบบของยา

ข้อมูลผลการทดลอง (outcome)

5.การคัดเลือกงานวิจัยโดยใช้แบบประเมินบทความย่อ (abstract evaluation form)

6.แบบบันทึกการประเมินคุณภาพงานวิจัย (Quality Assessment Criteria)

วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล/หรือขั้นตอนการเก็บข้อมูล

1.การกำหนดปัญหา (Problem formulation) โดยปัญหางานวิจัยครั้งนี้ยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonist ทั้งหมดมีผลในการลดน้ำหนักตัวอย่างไร และมีความปลอดภัยอย่างไร เมื่อเทียบกับยาหลอก และยาในกลุ่ม GLP-1 analogues อื่นๆ

2.การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

2.1 การกำหนดแหล่งข้อมูล จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ ได้แก่ PUBMED, EMBASE, Cochrane Central Register of Control Trials (CENTRAL), Scopus , International Standard Randomized Controlled Trials Number (ISRCTN) registry (www.isrctn.com) , ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) , World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (apps.who.int/trialsearch/) และ EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) ตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงเดือนพฤศจิกายน 2566 รวมถึงการสืบค้นโดยพิจารณาจากเอกสารอ้างอิงและบรรณานุกรมของรายงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.2.กำหนดรายการคำสำคัญในการสืบค้น โดยแบ่งรายการคำสำคัญดังแสดงในเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยข้างต้นใช้ในการสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลในแหล่งสืบค้นเป้าหมาย และต้องผ่านการพิจารณาของ อาจารย์ที่ปรึกษาในการกำหนดคำสำคัญในการสืบค้น งานวิจัยโดยทำการสืบค้นตามหลัก PICO's คือ การสืบค้น กำหนดคำสำคัญในการสืบค้น โดยใช้ MeSH term “glucagon-like

peptide-1 receptor agonists” “GLP-1 receptor agonists” หรือชื่อยาในกลุ่ม ได้แก่
 “Semaglutide” “Liraglutide” Dulaglutide” “Exenatide” “Lixisenatide” “Tirzepatide”
 ร่วมกับคำสำคัญอื่นๆได้แก่ “Weight loss” “weight control” “Reduce weight” “Obesity”
 “Weight” ดังตารางที่ 2

P (Population)	I (Intervention)	C (Comparator)	O (Outcome)
DM type2 Obesity/ overweight Patients	glucagon-like peptide-1 receptor agonists	Placebo / or GLP-1 analogues	Body weight change “Weight loss” “weight control” “Reduce weight” “Obesity” “Weight”
S (Study design) : งานวิจัยรูปแบบ randomized controlled trial (RCT)			

ตารางที่ 2 แสดงคำสำคัญของการค้นงานวิจัย

2.3 สืบค้นข้อมูลหรือรายงานการวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ต่างๆ ข้างต้น โดยใช้คำสำคัญต่างๆ
 ที่กำหนดขึ้นในการสืบค้นข้อมูลหรือรายงานการวิจัย

2.4. คัดเลือกงานวิจัยที่ซ้ำกันออกโดยใช้โปรแกรม Endnote Library

3.คัดเลือกงานวิจัยตาม Inclusion และ Exclusion criteria โดยการประเมินจากบทคัดย่อ และ
 ประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้แบบบันทึกการประเมินคุณภาพงานวิจัย (Quality Assessment
 Criteria) รายงานวิจัยที่สืบค้นได้จะถูกคัดเลือกและประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยผู้ประเมิน 2 คน ซึ่ง
 เป็นอิสระ ต่อกัน หากผลการประเมินไม่ตรงกันจะใช้ผู้ประเมินคนที่ 3 เพื่อหาข้อสรุป และสรุปผลการ
 คัดเลือกตาม PRISMA

4.สกัดข้อมูล (Data extraction) ที่ต้องการเพื่อนำไปใช้ในการวิเคราะห์ทางสถิติและประเมินคุณภาพ
 งานวิจัย โดยบันทึกในแบบฟอร์มการสกัดข้อมูลตามในภาคผนวก ที่1

ข้อมูลทั่วไปของงานวิจัย ได้แก่ชื่อผู้วิจัย ปีที่ตีพิมพ์ ระยะเวลาการวิจัย

ข้อมูลเกี่ยวกับกลุ่มตัวอย่างในแต่ละการศึกษา ได้แก่ จำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มทดลอง สัดส่วน
 ของจำนวนเพศชาย อายุเฉลี่ย การเป็น/ไม่เป็นเบาหวานชนิดที่2

ข้อมูลของสิ่งทดลองที่ให้ (Intervention) และสิ่งเปรียบเทียบ ได้แก่ ขนาดยา รูปแบบของยา

ข้อมูลผลการทดลอง (outcome) โดยแยกข้อมูลออกเป็นข้อมูลเชิงกลุ่ม (Discrete data) เช่น ร้อยละของกลุ่มตัวอย่างที่ลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่าหรือเท่ากับ 5 และข้อมูลเชิงปริมาณ (Continuous data) เช่นร้อยละของน้ำหนักตัวที่ลดลงภายหลังการใช้ยา โดยจะแบ่งช่วงเวลาของการศึกษา เป็น 3 ช่วงเวลาได้แก่ 12-24 สัปดาห์ , มากกว่า24-52 สัปดาห์ และ มากกว่า 52 สัปดาห์ และผลด้านความปลอดภัยสกัดข้อมูลเป็น ร้อยละของ อาการไม่พึงประสงค์รุนแรง (Serious Adverse Events; SAEs) อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหาร (GI Adverse events) ได้แก่ อาการคลื่นไส้และอาการอาเจียน

5. ประเมินคุณภาพของงานวิจัยทั้งการประเมินความถูกต้องภายใน (Internal validity) และ ความถูกต้องภายนอก (External validity) โดยงานวิจัยรูปแบบ Randomized control trial(RCT) จะใช้การประเมินตาม Risk of bias² (ROB2) และผลอื่นๆได้แก่ เส้นรอบเอว (cm) ที่ลดลงและ ดัชนีมวลกาย (Body-mass index;BMI)

การประเมินคุณภาพของงานวิจัย ด้วย Risk of bias assessment

การประเมินจะทำโดยผู้วิจัย 2 คนที่เป็นอิสระต่อกันประเมินงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้า โดยใช้เครื่องมือ the 'Risk of bias tool² for RCT หากมีข้อที่ความเห็นไม่ตรงกันจะมีการอภิปรายกัน หากจำเป็นจะมีการประเมินร่วมโดยผู้วิจัยคนที่ 3 โดยจะประเมินในด้านต่างๆดังนี้

Domain 1: อคติจากขั้นตอนการสุ่ม Risk of bias arising from the randomization process

Domain 2: อคติจากการเบี่ยงเบนไปจากสิ่งแทรกแซงที่ควรได้รับ Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)

Domain 3: อคติจากข้อมูลสูญหาย Missing outcome data

Domain 4: อคติจากการวัดผลลัพธ์ Risk of bias in measurement of the outcome

Domain 5: อคติจากการเลือกรายงานผลการศึกษา Risk of bias in selection of the reported result

โดยประเมินความเสี่ยงเป็น : เสี่ยง สูง/ปานกลาง/ต่ำ

การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูล (Statistical analysis)

ข้อมูลเชิงกลุ่ม (Discrete data) จะทำการวิเคราะห์ด้วยการหาค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk; RR) หรือ Odd ratio (OR) ในการแสดงผลการศึกษา และข้อมูลเชิงปริมาณ (Continuous data) จะแสดงผลรวมเป็น Standardized mean difference

ข้อตกลงเบื้องต้นของการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย มี 3 ข้อหลักคือ

1.การวิเคราะห์ความต่างแบบของงานวิจัย (Heterogeneity) ในการทดสอบความต่างแบบของแต่ละงานวิจัย (Heterogeneity) ในการศึกษาที่เลือกใช้คือ I-square (I^2) เป็นค่าบอกความแปรผัน (Variation) หรือความไม่สม่ำเสมอของผลการวิจัย ค่า I^2 จะได้มาจากโปรแกรมทางสถิติ โดยค่า I^2 ที่มากขึ้นแสดงว่ามีความต่างแบบของงานวิจัยที่มากขึ้น ร่วมกับค่า Chi-square (X^2) หรือ Cochran Q test กำหนด P-value < 0.05 จึงจะถือว่ามีความแตกต่างกันของงานวิจัย

2.Transitivity (Similarity หรือ Exchangeability) คือการศึกษาที่นำมาใช้นั้นแต่ละคู่เปรียบเทียบควรมีความคล้ายคลึงกันในด้านรูปแบบการศึกษาลักษณะผู้ป่วย รวมถึงปัจจัยอื่นๆเช่น อายุ เพศ โดยไม่ได้มีวิธีการทางสถิติในการทดสอบ Transitivity จะใช้การประเมินจากลักษณะของการศึกษาและตัวอย่างในแต่ละการศึกษามีความคล้ายคลึงกันอย่างไร

3.การทดสอบความสอดคล้อง (Consistency) งานวิจัยที่จะนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายควรมีความสอดคล้องกันระหว่างหลักฐานทางตรงและหลักฐานทางอ้อมหรือที่เรียกว่า Consistency ซึ่งเป็น Statistical manifestation ของ Transitivity ซึ่งจะพบได้ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายแบบการเปรียบเทียบผลลัพธ์ของการรักษาแบบผสมคือมีการเปรียบเทียบผลลัพธ์ของทางเลือกทั้งทางตรงและทางอ้อม โดยทดสอบได้จากค่า Inconsistency factor ซึ่งมีวิธีการทางสถิติในการจัดการแบบ Global approach เช่น Design-by-treatment interaction และทดสอบค่า Global inconsistency จากสมการ Multivariate random-effects meta-regressions ของ Inconsistency model ถ้าค่า $P > 0.05$ หรือไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่ามีความสอดคล้องกันของหลักฐานทางตรงและทางอ้อมในเครือข่าย หากพบว่ามี Inconsistency ให้หาว่า network loop ใดที่มีผลต่างมากที่สุดและเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานของการศึกษานั้นๆ และพิจารณาวิเคราะห์ความไวต่อไป โดยตัวแปรที่อาจจะเป็นผลต่อ consistency ได้แก่ อายุ, น้ำหนักตัวเริ่มต้น, โรคร่วม, ยาที่ใช้ร่วมกัน หรือขนาดยา

การรวมผลวิจัยเข้าด้วยกัน (Pooled estimate)

การวิเคราะห์รวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน สามารถทำได้โดยใช้แบบจำลองทางสถิติ 2 รูปแบบคือ รูปแบบอิทธิพลคงที่ (Fixed effect model) และรูปแบบอิทธิพลแบบสุ่ม (Random effect model) เนื่องจากการศึกษาในแต่ละเรื่องอาจมีการรวบรวมข้อมูลเพื่อวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายมีความต่างของงานวิจัย (Heterogeneity) ดังนั้นการรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน ในการศึกษาจึงเลือกใช้โมเดลอิทธิพลแบบสุ่ม (Random effect model) โดยการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายจะทำการ pairwise meta-analysis ของแต่ละคู่เปรียบเทียบก่อน และใช้โปรแกรมสถิติ STATA

การแปลผลและการรายงานผล

การประเมิน Grading of Recommendations Assessments, Development, and Evaluation (GRADE) (57)

เป็นการประเมินความน่าเชื่อถือของหลักฐานที่ได้จากผลการวิเคราะห์หือมิานเครือข่าย โดยการประเมิน GRADE จะมีหลักการ 2 ข้อคือ 1.มีการแบ่งสิ่งแทรกแซงออกเป็นกลุ่ม (Interventions should be categorised) เช่นเป็นกลุ่มที่มีประสิทธิภาพสูง ประสิทธิภาพปานกลางและประสิทธิภาพน้อย 2.การจัดสิ่งแทรกแซงในกลุ่มใดจะขึ้นกับการประมาณจากผลการศึกษาและความแม่นยำของหลักฐานเป็นอันดับแรก

ขั้นตอนของการประเมิน GRADE นั้นจะมีทั้งหมด 5 ขั้นตอน ได้แก่

1. Choose reference intervention and decision threshold คือการกำหนดตัวอ้างอิงที่สามารถเชื่อมโยงกับสิ่งแทรกแซงอื่นได้ เช่นในการศึกษานี้จะใช้ยาหลอก(Placebo) เป็นตัวอ้างอิง และกำหนดระดับ
2. First classification of interventions based on comparison with reference การแบ่งสิ่งแทรกแซงออกเป็นกลุ่มตามผลการศึกษาเทียบกับตัวอ้างอิง เช่น กลุ่มที่ดีกว่าตัวอ้างอิง กลุ่มที่ไม่แตกต่างจากตัวอ้างอิง และกลุ่มที่ให้ผลด้อยกว่าตัวอ้างอิง
3. Second classification based on comparisons between pairs of interventions เป็นการแบ่งกลุ่มของสิ่งแทรกแซงอย่างละเอียดมากขึ้น โดยแบ่งตามผลการเปรียบเทียบเป็นคู่ๆของสิ่งแทรกแซง หากสิ่งแทรกแซงใดที่มีประสิทธิภาพเหนือกว่าตัวอื่นก็จะถูกจัดกลุ่มลำดับที่สูงขึ้น
4. Separate interventions into two main groups according to certainty of evidence ผู้วิจัยจะแบ่งกลุ่มของสิ่งแทรกแซงตามที่ได้จัดลำดับไว้ข้างต้นออกเป็น กลุ่มที่มีหลักฐานความเชื่อมั่นปานกลางหรือสูง (high or moderate certainty evidence) และกลุ่มที่มีหลักฐานความเชื่อมั่นต่ำหรือต่ำมาก (low or very low certainty evidence)
5. Checking consistency with pairwise comparisons and rankings เป็นการทดสอบ consistency โดยการหาว่าแต่ละคู่เปรียบเทียบ (Pairwise comparisons) มี Inconsistency หรือไม่

การรายงานผลที่ได้จากการวิเคราะห์หือมิานเครือข่ายซึ่งแสดงผลลัพธ์ออกมาเป็นค่าสถิติที่ใช้ในการเปรียบเทียบทางเลือกต่างๆ ที่สนใจของแต่ละคู่เปรียบเทียบโดยจะรายงานในรูปแบบ

1. Network graph

เพื่อแสดงการเปรียบเทียบทางเลือกที่สนใจทั้งหมด ผลจากหลักฐานทางตรง (Direct) จากงานวิจัยแต่ละฉบับอย่างเป็นเครือข่ายของยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonist ในรูปแบบและในขนาดยาต่างๆ และยาหลอก

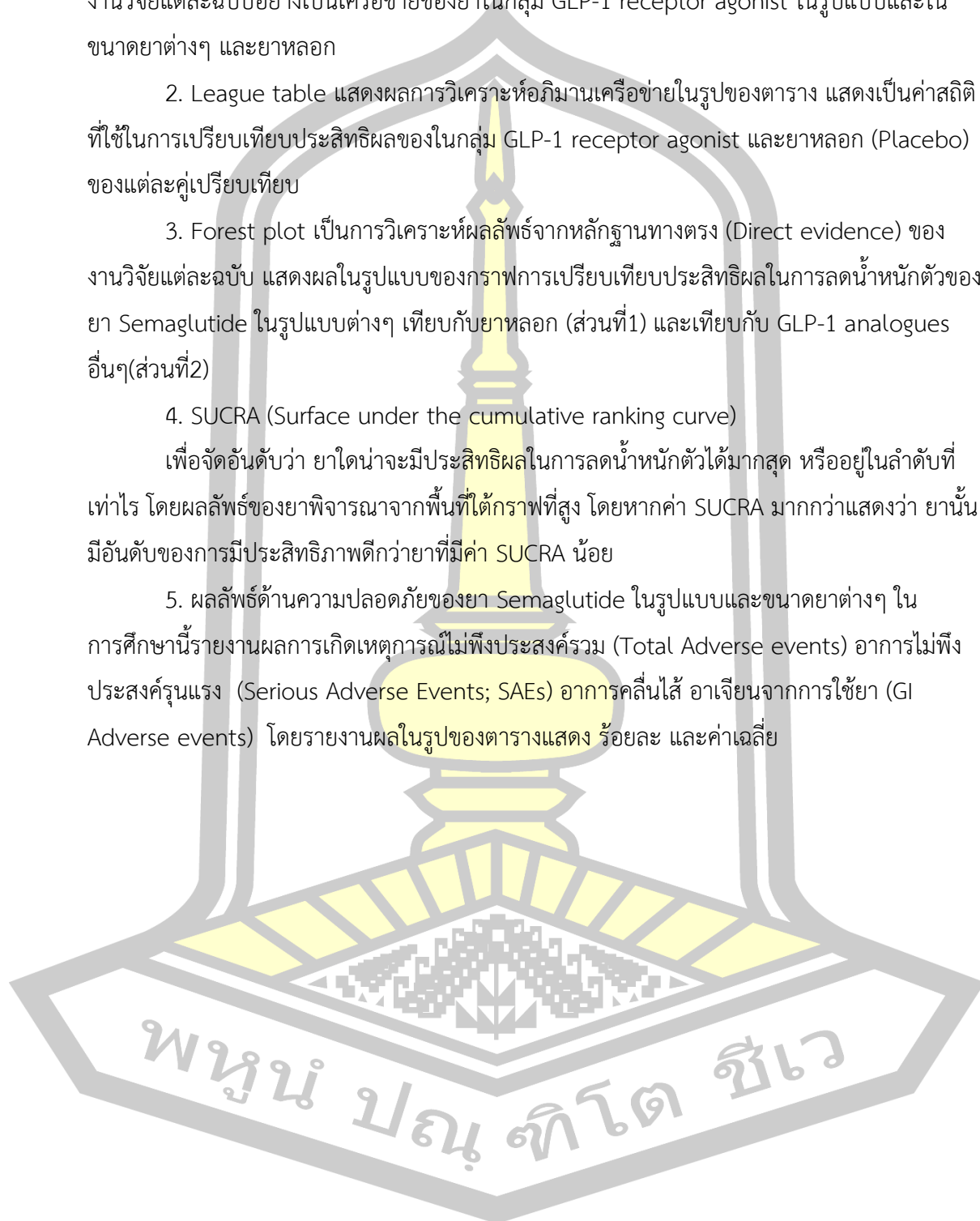
2. League table แสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายในรูปแบบของตาราง แสดงเป็นค่าสถิติที่ใช้ในการเปรียบเทียบประสิทธิผลของในกลุ่ม GLP-1 receptor agonist และยาหลอก (Placebo) ของแต่ละคู่เปรียบเทียบ

3. Forest plot เป็นการวิเคราะห์ผลลัพธ์จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ของงานวิจัยแต่ละฉบับ แสดงผลในรูปแบบของกราฟการเปรียบเทียบประสิทธิผลในการลดน้ำหนักตัวของยา Semaglutide ในรูปแบบต่างๆ เทียบกับยาหลอก (ส่วนที่1) และเทียบกับ GLP-1 analogues อื่นๆ(ส่วนที่2)

4. SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve)

เพื่อจัดอันดับว่า ยาใดน่าจะมีประสิทธิผลในการลดน้ำหนักตัวได้มากที่สุด หรืออยู่ในลำดับที่เท่าไร โดยผลลัพธ์ของยาพิจารณาจากพื้นที่ใต้กราฟที่สูง โดยหากค่า SUCRA มากกว่าแสดงว่า ยานั้นมีอันดับของการมีประสิทธิภาพดีกว่ายาที่มีค่า SUCRA น้อย

5. ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยของยา Semaglutide ในรูปแบบและขนาดยาต่างๆ ในการศึกษาที่รายงานผลการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รวม (Total Adverse events) อาการไม่พึงประสงค์รุนแรง (Serious Adverse Events; SAEs) อาการคลื่นไส้ อาเจียนจากการใช้ยา (GI Adverse events) โดยรายงานผลในรูปแบบของตารางแสดง ร้อยละ และค่าเฉลี่ย



บทที่ 4

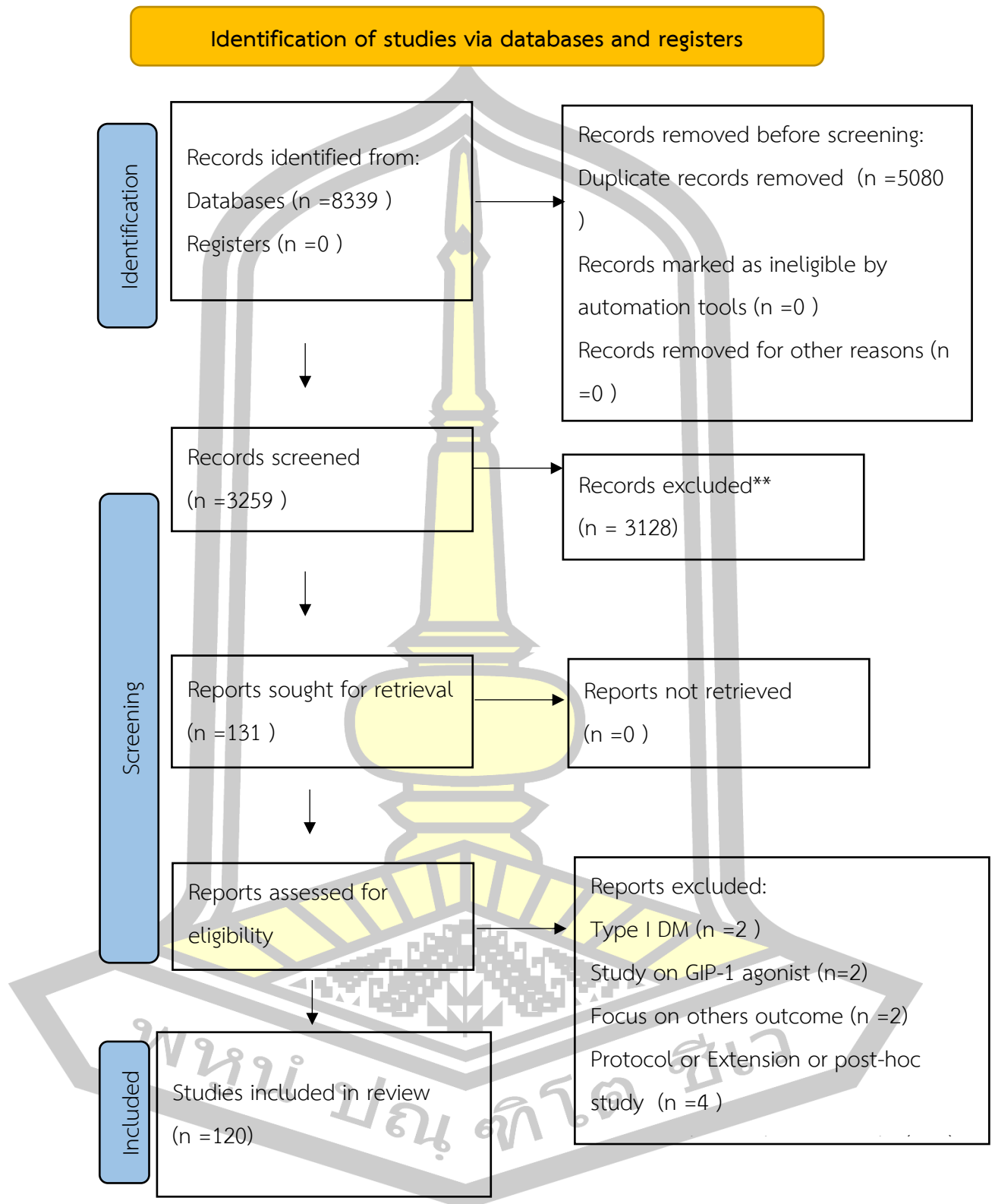
ผลการวิจัย

ตอนที่ 1 การค้นหาวรรณกรรมและการคัดเลือกการศึกษา

จากการค้นหางานวิจัยจากฐานข้อมูลได้งานวิจัยทั้งสิ้น 8,339 งานวิจัย ที่หลังจากที่คัดเอางานวิจัยที่ซ้ำกันออก ได้งานวิจัยจำนวน 3259 งานที่นำมาพิจารณาคัดกรองโดยประเมินจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อ สุดท้ายได้รวม 120 งานวิจัยแบบแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม(Randomized controlled trials ;RCTs) ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก โดยมีจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 56,124 คน ดังที่แสดงใน Prisma flow ตามภาพที่ 14 จาก RCTs ทั้งหมดมี 108 งานวิจัยที่มีข้อมูลเพียงพอสำหรับการนำมาสกัดและวิเคราะห์ โดยครอบคลุม GLP-1 agonists 6 ชนิด ได้แก่ Dulaglutide, Exenatide, Liraglutide, Lixisenatide, Semaglutide และ Tirzepatide โดยยาทุกรายการเป็นแบบฉีดใต้ผิวหนัง (SC) ยกเว้น Semaglutide ซึ่งมีทั้งแบบฉีดใต้ผิวหนังและแบบรับประทาน โดยตัวเปรียบเทียบหลักคือยาหลอก (Placebo) โดยงานวิจัยทั้งหมดที่รวมเข้าในการศึกษานี้จะแสดงในตาราง ที่ 3

ตอนที่ 2 ลักษณะและคุณภาพของการศึกษาที่รวบรวม

สำหรับลักษณะของงานวิจัย และผู้ป่วยที่รวมอยู่ในงานวิจัยนี้จะสรุปไว้ในตารางที่ 3 โดยการศึกษาทั้ง 120 การศึกษานี้ได้รับการตีพิมพ์ ในช่วงปี 2005(58) ถึง 2023 (59-68) และรวมผู้ป่วยทั้งหมด 56,124 คน (จำนวนผู้เข้าร่วมในการทดลองแต่ละครั้งมีตั้งแต่ 11 ถึง 2,254 คน อายุมีฐาน (mean age) ของผู้ป่วยอยู่ที่ 50.21 ปี (ช่วงอายุ 12.7-70 ปี) โดยร้อยละ 69.17 ของผู้เข้าร่วมที่รวมอยู่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (จำนวน 39,128 คน) และ 46% เป็นเพศชาย (จำนวน 25,824 คน) มีฐานของน้ำหนักเริ่มต้นและดัชนีมวลกาย (BMI) เริ่มต้นของผู้เข้าร่วมการศึกษาคือ 94.63 กิโลกรัม (ช่วง 65.7-124.0 กิโลกรัม) และ 33.58 กก./ม² (ช่วง 25.3-43.0 กก./ม²) ตามลำดับ โดย RCTs ทั้งหมด 120 งานวิจัย มี 83 การศึกษาที่ประเมินผลของ GLP-1 agonists ต่อการลดน้ำหนักในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 DM) ขณะที่ 37 การศึกษาประเมินผลในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเกินหรือเป็นโรคอ้วนโดยไม่มีเบาหวาน ระยะเวลาการศึกษาและช่วงเวลาการวัดผลอยู่ระหว่าง 12-100 สัปดาห์ (58-177) เมื่อจำแนกออกเป็นสามช่วงเวลา พบว่าระยะเวลาการศึกษาและช่วงเวลาการวัดผลมีดังนี้: 46 RCTs ศึกษาที่ระยะเวลา 12-24 สัปดาห์, 53 RCTs ศึกษาที่ระยะเวลาเกิน 24 ถึง 52 สัปดาห์, และ 21 RCTs ศึกษาที่ระยะเวลามากกว่า 52 สัปดาห์ การศึกษาส่วนใหญ่ (118 RCTs) รายงานการลดน้ำหนัก เป็นกิโลกรัมหรือเปอร์เซ็นต์ของน้ำหนักตัวที่ลดลง ในขณะที่ 51 รายการรายงานสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักได้อย่างน้อย 5% หรือ 10% ของน้ำหนักตัว



ภาพที่ 14 แสดง Prisma flow ของการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์

Source (Author, year)	Population	Total patients No.	Age, mean (SD)	Sex (male)	Intervention / Comparator	Co-interventions	Body weight, mean (SD)	Body Mass Index, mean (SD)	Duration of treatment (weeks)	Outcome measures
Ahmann, 2015(178)	T2DM	450	58.40 (10.15)	120	I: 1.8 mg Liraglutide subcutaneously once daily C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: -	91.05 (19.65)	32.25 (5.65)	26	- Change of body weight, BMI, Waist circumference. - ADR
Ahmann, 2018(179)	T2DM	809	56.60 (20-83) *range	447	I: 1.0 mg Semaglutide Subcutaneously once weekly C: 2.0 mg Exenatide subcutaneously once weekly	Diets: - Activities: - Medicines: Biguanides /Sulfonylureas /Thiazolidinediones	95.8 (49.9-198.3)	33.80 (21.10-72.80)	56	- Change of body weight, BMI, Waist circumference. - Achieved body weight loss. - ADR
Ahren, 2013(180)	T2DM	680	54.77 (9.67)	293	I: 20 mcg Lixinatide subcutaneously once daily C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: -	89.83 (20.60)	32.93 (6.40)	24	- Change of body weight. - ADR
Ahren, 2014(181)	T2DM	541	56.90 (10.15)	198	I: 20 mcg Lixisenatide subcutaneously once daily, Main meal C: 20 mcg	Diets: Diet controlled Activities: - Medicines: -	93.95 (16.65)	33.15 (4.55)	24	- Change of body weight. - ADR

Apovian, 2010(182)	T2DM	194	54.80 (9.50)	73	Lixisenatide subcutaneously once daily, Before breakfast I: 5 mcg Exenatide subcutaneously twice daily C: Placebo	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines: Metformin	95.40 (16.05)	33.75 (4.00)	24	- Change of body weight, Waist circumference. - Achieved body weight loss. - ADR
Ariel, 2014(183)	Non-DM, Obese/ overweight	68	58.00 (8.00)	24	I: 1.8 mg Liraglutide subcutaneously once daily C: Placebo	Diets: reduced-calorie diet. Activities: - Medicines: -	N/A (N/A)	31.90 (3.30)	14	- Change of body weight, Waist circumference.
Aroda, 2019(184)	T2DM, obese	703	55 (11)	357	I: 3, 7, 14 mg Semaglutide Orally once daily. C: Placebo	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines: -	88.10 (22.10)	31.80 (6.60)	26	- Change of body weight. - Achieved body weight loss. - ADR
Aroda, 2023(185)	T2DM, obese	1,606	58.26 (10.76)	936	I: 25-50 mg Semaglutide orally once daily C: 14 mg Semaglutide orally once daily.	Diets: - Activities: - Medicines: oral antidiabetic monotherapy	93.36 (21.6)	33.83 (6.27)	52	- Change of body weight, Waist circumference. - Achieved body weight loss. - ADR
Arslanian, 2022(186)	T2DM	154	14.50 (2.00)	44	I: 0.75-1.5 mg Dulaglutide subcutaneously once weekly. C: Placebo	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines: Metformin/ Insulin	90.50 (26.50)	34.10 (8.80)	26	- Change of body weight, BMI, Waist circumference. - ADR

Astrup, 2019(187)	Non-DM, Obese/ overweight	564	45.90 (10.30)	135	I: 1.2, 1.8, 2.4, 3.0 mg Liraglutide subcutaneously once daily. C: Orlistat or Placebo	Diets: reduced-calorie diet. Activities: Exercise programs. Medicines: hypertensive medication/ cholesterol-lowering	97.25 (12.78)	34.76 (2.70)	20	- Change of body weight, Waist circumference. - Achieved body weight loss. - ADR
Basolo, 2018(188)	Non-DM, Obese/ overweight	79	34.40 (8.70)	34	I: 10 mcg Exenatide subcutaneously twice daily C: Placebo	Diets: Diet controlled Activities: Exercise programs. Medicines: -	107.10 (19.90)	38.10 (6.70)	24	- Change of body weight. - ADR
Blackman, 2016(189)	Non-DM, Obese/ overweight	359	48.50 (9.70)	258	I: 3.0 mg Liraglutide subcutaneously once daily. C: Placebo	Diets: reduced-calorie diet. Activities: Exercise programs. Medicines: -	117.6 (N/A)	39.15 (6.90)	32	- Change of body weight, BMI, Waist circumference. - Achieved body weight loss. - ADR
Blonde, 2020(190)	T2DM	303	55.20 (10.00)	183	I: 1.8 mg Liraglutide subcutaneously once daily C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: SGLT2 inhibitor / Metformin	91.10 (21.10)	32.20 (6.10)	26	- Change of body weight, BMI, Waist circumference. - ADR
Blundell, 2017(191)	Non-DM, Obese/ overweight	30	42 (21-70) *range	10	I: 1.0 mg Semaglutide subcutaneously once weekly C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: -	101.3 (81.5-121.2) *range	33.80 (30.50-42.80) *range	12	- Change of body weight. - ADR
Bolli, 2014 (192)	T2DM	482	56.06 (9.20)	215	I: 20 mcg Lixisenatide subcutaneously	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin	88.73 (17.70)	32.50 (5.37)	24	- Change of body weight. - ADR.

Buse, 2009(193)	T2DM, Obese/ overweight	464	56.70 (10.30)	241	once daily C: Placebo I: 1.8 mg Liraglutide subcutaneously once daily. C: 2.0 mg Exenatide subcutaneously once weekly	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin/ Sulfonylurea	93.05 (19.80)	32.90 (5.60)	26	- Change of body weight. - ADR
Buse, 2010(194)	T2DM	241	55.50 (9.50)	132	I: 2.0 mg Exenatide subcutaneously once weekly C: 10 mcg Exenatide subcutaneously twice daily	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines: Metformin/ Sulfonylurea/ Thiazolidinedione	102.50 (19.50)	35.00 (5.00)	52	- Change of body weight. - ADR
Buse, 2011(195)	T2DM	259	59.00 (9.50)	148	I: 10 mcg Exenatide subcutaneously twice daily C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin/ Thiazolidinedione	94.60 (20.80)	33.45 (6.00)	30	- Change of body weight. - ADR
Buse, 2013(196)	T2DM	911	57.00 (9.50)	499	I: 2.0 mg Exenatide subcutaneously once weekly C: 1.8 mg Liraglutide subcutaneously once daily	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin/ Sulfonylurea/ Thiazolidinedione	91.00 (19.30)	32.30 (5.50)	26	- Change of body weight. - ADR
Capehorn,	T2DM	577	59.50	327	I: 1.0 mg	Diets: -	96.90	33.70	30	- Change of body weight,

Davies, 2021(202)	T2DM, Obese/ overweight	1,210	55.00 (11.00)	594	subcutaneously once weekly C: Placebo	i: 1.0-2.4 mg Semaglutide subcutaneously once daily C: Placebo	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines: antidiabetic therapy	99.80 (21.50)	35.70 (6.30)	68	- Change of body weight, BMI, Waist circumference. - Achieved body weight loss. - ADR
DeFronzo, 2005(203)	T2DM	336	53.00 (10.33)	192	Exenatide subcutaneously twice daily C: Placebo	i: 5, 10 mcg Exenatide subcutaneously twice daily C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin	100.33 (20.33)	34.00 (6.00)	26	- Change of body weight. - ADR
Diene, 2022 (A)(204)	T2DM	31	14.30 (1.90)	16	3.0 mg Liraglutide subcutaneously once daily C: Placebo	i: 3.0 mg Liraglutide subcutaneously once daily C: Placebo	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines: -	N/A (N/A)	37.80 (8.40)	52	- Change of BMI. - ADR
Diene, 2022 (C)(204)	T2DM	24	8.50 (1.80)	11	3.0 mg Liraglutide subcutaneously once daily C: Placebo	i: 3.0 mg Liraglutide subcutaneously once daily C: Placebo	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines:	N/A (N/A)	31.80 (6.90)		
Drucker, 2008(205)	T2DM, Obese/ overweight	259	55.00 (10.00)	192	2 mg Exenatide subcutaneously once weekly C: 10 mcg Exenatide subcutaneously twice daily	i: 2 mg Exenatide subcutaneously once weekly C: 10 mcg Exenatide subcutaneously twice daily	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines: Metformin/ Sulfonylurea/ Thiazolidinedione	102.00 (20.00)	35.00 (5.00)	30	- Change of body weight. - ADR

Dungan, 2014(206)	T2DM	599	56.65 (9.60)	287	I: 1.5 mg Dulaglutide subcutaneously once weekly. C: 1.8 mg Liraglutide subcutaneously once daily.	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin	94.10 (18.60)	33.55 (5.15)	26	- Change of body weight. - ADR
Dungan, 2016(207)	T2DM	299	56.65 (8.80)	132	I: 1.5 mg Dulaglutide subcutaneously once weekly. C: Placebo	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines: Sulfonylurea	87.00 (17.50)	31.65 (5.55)	24	- Change of body weight. - ADR
Dushay, 2012(208)	Non-DM, Obese/ overweight	41	48.00 (11.00)	0	I: 5 mcg Exenatide subcutaneously twice daily C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: -	89.00 (14.00)	33.00 (4.00)	35	- Change of body weight, BMI, Waist/Hip Ratio, Waist circumference. - ADR
Elkind-Hirsch, 2022(209)	Non-DM, Obese/ overweight	67	31.50 (1.05)	0	I: 3 mg Liraglutide subcutaneously once daily. C: Placebo	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines: -	115.00 (3.75)	42.75 (1.40)	32	- Change of body weight, BMI, Waist/Hip ratio, Waist circumference. - Achieved body weight loss. - ADR
Fonseca, 2012(210)	T2DM	361	53.73 (10.53)	186	I: 20 mcg Lixisenatide subcutaneously once daily (1 step-2 step)	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines: -	87.20 (21.67)	31.93 (21.67)	12	- Change of body weight. - ADR

Fox, 2022(211)	Non-DM, Obese/ overweight	66	16.00 (1.50)	35	C: Placebo I: 2 mg Exenatide subcutaneously once weekly	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines: -	108.50 (17.60)	36.90 (4.40)	52	- Change of body weight, BMI, - ADR
Frias, 2019(212)	T2DM	317	56.80 (9.75)	158	C: Placebo I: 1.5, 3.0, 4.5 mg Dulaglutide subcutaneously once weekly.	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin	91.88 (20.30)	33.00 (5.55)	18	- Change of body weight, - ADR
Frias, 2020(213)	T2DM	111	57.40 (8.86)	66	C: Placebo I: 12-15 mg Tirzepatide subcutaneously once weekly	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin	88.97 (19.04)	31.90 (5.16)	12	- Change of body weight, Waist circumference, - ADR
Frias, 2021_1(214)	T2DM	961	58.00 (10.00)	563	I: 1 mg Semaglutide subcutaneously once weekly. C: 2 mg Semaglutide subcutaneously once weekly	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin/Sulfonylurea	99.30 (23.50)	34.60 (7.00)	40	- Change of body weight, BMI, Waist circumference, - Achieved body weight loss, - ADR
Frias, 2021_2(215)	T2DM	1,842	57.10 (10.40)	944	I: 1.5, 3.0 mg Dulaglutide subcutaneously once weekly. C: 4.5 mg	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin	95.70 (20.30)	34.20 (6.30)	36	- Change of body weight, - ADR

Frias, 2021_3(216)	T2DM	1,878	56.60 (10.40)	882	Dulaglutide subcutaneously once weekly. I: 5, 10, 15 mg Tirzepatide subcutaneously once weekly. C: 1 mg Semaglutide subcutaneously once weekly.	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin	93.70 (21.86)	34.20 (6.93)	40	- Change of body weight. - Achieved body weight loss. - ADR
Friedrichsen, 2020(217)	Non-DM, Obese/ overweight	72	42.80 (11.10)	44	I: 2.4 mg Semaglutide subcutaneously once weekly. C: Placebo	Diets: Diet controlled Activities: - Medicines: -	105.50 (15.00)	34.40 (3.00)	20	- Change of body weight. - ADR
Gadde, 2017(218)	T2DM	364	54.00 (9.43)	192	I: 2.0 mg Exenatide subcutaneously once weekly. C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin	88.76 (20.60)	31.73 (5.43)	28	- Change of body weight. - ADR
Geo, 2009(219)	T2DM	466	54.50 (9.00)	89	I: 10 mcg Exenatide subcutaneously twice daily. C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin/ Sulfonylurea	68.70 (11.20)	26.25 (3.30)	16	- Change of body weight. - ADR
Garvey, 2020(220)	T2DM, Obese/ overweight	396	56.75 (10.85)	189	I: 3 mg Liraglutide subcutaneously once daily. C: Placebo	Diets: reduced-calorie diet. Activities: Exercise programs.	99.75 (20.35)	35.60 (6.15)	56	- Change of body weight, Waist circumference. - Achieved body weight loss.

Garvey, 2022(221)	Non-DM, Obese/ overweight	304	47.35 (11.00)	68	I: 2.4 mg Semaglutide subcutaneously once weekly. C: Placebo	Medicines: antidiabetic therapy / Insulin Diets: reduced-calorie diet. Activities: Exercise programs. Medicines: -	106.05 (21.95)	38.55 (6.95)	104	- Change of body weight, BMI, Waist circumference. - Achieved body weight loss. - ADR
Garvey, 2023(222)	T2DM, Obese/ overweight	938	54.20 (10.60)	462	I: 10, 15 mg Tirzepatide subcutaneously once weekly. C: Placebo	Diets: reduced-calorie diet. Activities: Exercise programs. Medicines: antidiabetic therapy	100.70 (21.10)	36.10 (6.60)	72	- Change of body weight, BMI, Waist/hip Ratio. - Achieved body weight loss. - ADR
Ghanim, 2020(223)	Non-DM, Obese/ overweight	64	46.00 (2.50)	24	I: 1.8 mg Liraglutide subcutaneously once daily. C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin/ antihypertensive medicines/ statins	88.75 (3.25)	30.80 (26.1-34.6) *range	26	- Change of body weight. - ADR
Gibbons, 2021(224)	T2DM	15	58.20 (37-73) *range	13	I: 14 mg Semaglutide orally once daily. C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: -	93.90 (66.90-118.20) *range	32.10 (4.80)	12	- Change of body weight, Waist circumference. - ADR
Grumberger, 2012(225)	T2DM	164	56.60 (8.80)	74	I: 0.1, 0.5, 1.0, 1.5 mg Dulaglutide subcutaneously once weekly. C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: -	88.20 (18.60)	32.10 (4.90)	12	- Change of body weight. - ADR
Gudbergson,	Non-DM,	156	59.20	55	I: 3 mg Liraglutide	Diets: reduced-calorie	93.60	33.70	52	- Change of body weight,

Ishøy, 2017(231)	Non-DM, Obese/ overweight	40	35.90 (10.65)	20	subcutaneously once weekly. C: Placebo	Medicines: - Diets: - Activities: - Medicines: antipsychotic drugs	115.00 (17.00)	38.00 (6.81)	12	- Change of body weight, BMI, Waist circumference. - ADR
Jastreboff, 2022(232)	Non-DM, Obese/ overweight	2539	44.90 (12.50)	825	i: 5, 10, 15 mg Tirzepatide subcutaneously once weekly C: Placebo	Diets: reduced-calorie diet. Activities: Activities controlled Medicines: -	104.80 (22.12)	36.10 (3.90)	72	- Change of body weight, Waist circumference. - Achieved body weight loss. - ADR
Jensterle, 2021(233)	Non-DM, Obese/ overweight	25	33.70 (5.30)	no data	i: 1.0 mg Semaglutide subcutaneously once weekly. C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: -	99.80 (12.45)	35.30 (4.30)	16	- Change of body weight, BMI, Waist circumference. - ADR
Ji, 2021(234)	T2DM	250	50.90 (9.91)	93	i: 75, 150, 200 mg PEGylated-Exenatide subcutaneously once weekly. C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: Insulin (Short-term)	N/A (N/A)	N/A (N/A)	12	- Change of body weight. - ADR
Joubert, 2020(235)	T2DM	46	59.50 (7.50)	20	i: 10 mcg Exenatide subcutaneously twice daily. C: Placebo	Diets: Diet controlled Activities: Exercise programs. Medicines: Cardiovascular	97.15 (17.20)	25.50 (4.10)	24	- Change of body weight, BMI, Waist circumference. - ADR

Kadowaki, 2011(236)	T2DM	179	58.00 (10.00)	122	i: 5, 10 mcg Exenatide subcutaneously twice daily. C: Placebo	treatments /subcutaneous insulin injection (CSII). Diets: - Activities: - Medicines: Sulfonylurea/ Biguanide/ Thiazolidinedione	68.8.00 (12.00)	27.90 (4.80)	20	- Change of body weight. - ADR
Kadowaki, 2022(237)	T2DM	443	57.00 (10.80)	336	i: 5, 10 mg Tirzepatide subcutaneously once weekly. C: 15 mg Tirzepatide subcutaneously once weekly.	Diets: - Activities: - Medicines: oral antidiabetic monotherapy	77.50 (16.10)	31.90 (1.30)	52	- Change of body weight, Waist circumference. - Achieved body weight loss. - ADR
Kadowaki, 2022_2(238)	Non-DM, Obese/ overweight	401	51.00 (11.00)	253	i: 1.7, 2.4 mg Semaglutide subcutaneously once weekly. C: Placebo	Diets: reduced-calorie diet. Activities: Exercise programs. Medicines: -	87.50 (15.20)	36.70 (4.80)	68	- Change of body weight, Waist circumference. - Achieved body weight loss. - ADR
Kelly, 2012(239)	Non-DM, Obese/ overweight	11	12.70 (2.10)	2	i: 10 mcg Exenatide subcutaneously twice daily. C: Placebo	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines: -	93.80 (20.60)	42.50 (6.81)	24	- Change of body weight, BMI. - ADR
Kelly, 2013(240)	Non-DM, Obese/	26	15.20 (1.80)	10	i: 10 mcg Exenatide subcutaneously	Diets: Diet controlled Activities: Exercise	124.00 (19.30)	35.55 (5.40)	12	- Change of body weight, BMI.

O'Neil, 2018(256)	T2DM, Obese/ overweight	957	47.00 (12.00)	338	once daily / Placebo I: 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 mg Semaglutide subcutaneously once daily C: 3.0 mg Liraglutide subcutaneously once daily / Placebo	Diets: reduced-calorie diet. Activities: Exercise programs. Medicines: -	111.50 (23.40)	25.55 (3.55)	52	- Change of body weight, BMI, Waist/Hip Ratio, Waist circumference. - Achieved body weight loss. - ADR
Odawara, 2016(257)	T2DM	417	57.55 (10.00)	341	I: 0.75 mg Dulaglutide subcutaneously once weekly. C: 0.9 mg Liraglutide subcutaneously once daily.	Diets: - Activities: - Medicines: -	70.75 (12.50)	34.05 (6.85)	52	- Change of body weight. - ADR
Pinget, 2013(258)	T2DM	524	55.65 (9.50)	253	I: 20 mcg Lixisenatide subcutaneously once daily. C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin/ Thiazolidinedione	94.80 (24.25)	38.30 (6.40)	24	- Change of body weight. - ADR
Pi-Sunyer, 2015(259)	Non-DM, Obese/ overweight	3731	45.10 (12.00)	803	I: 3 mg Liraglutide subcutaneously once daily.	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled	106.20 (21.40)	33.50 (6.77)	56	- Change of body weight, BMI, Waist circumference. - Achieved body weight

Prattley, 2018(260)	T2DM	1199	55.50 (10.63)	662		C: Placebo I: 0.5, 1.0 mg Semaglutide subcutaneously once weekly. C: 0.75, 1.5 mg Dulaglutide subcutaneously once weekly.	Medicines: - Diets: - Activities: - Medicines: Metformin	95.23 (22.53)	33.00 (6.30)	40	loss. - ADR - Change of body weight, BMI, Waist circumference. - Achieved body weight loss. - ADR
Prattley, 2019(261)	T2DM	711	56.00 (10.00)	370		I: 14 mg Semaglutide orally once daily. C: 1.8 mg Liraglutide subcutaneously once weekly / Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin/ SGLT-2	94.00 (21.00)	31.92 (4.24)	26	- Change of body weight, BMI. - Achieved body weight loss. - ADR
Ratner, 2010(262)	T2DM	542	56.17 (8.70)	270		I: 5, 10, 20, 30 mcg Lixisenatide subcutaneously once daily/ twice daily. C: Placebo	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines: Metformin	88.01 (15.67)	32.10 (6.20)	13	- Change of body weight. - ADR
Riddle, 2013(263)	T2DM	495	57.00 (10.00)	228		I: 20 mcg Lixisenatide subcutaneously once daily.	Diets: - Activities: - Medicines: insulin/ Metformin	87.70 (20.30)	32.20 (19.50- 51.60)	24	- Change of body weight. - ADR

Rodbard, 2018(264)	T2DM	396	58.80 (19-86) *range	222	C: Placebo I: 0.5, 1.0 mg Semaglutide subcutaneously once weekly.	Diets: - Activities: - Medicines: insulin/ Metformin	91.70 (47.50- 165.60) *range	35.45 (5.15)	30	- Change of body weight. - Achieved body weight loss. - ADR
Rodgers, 2021(265)	Non-DM, Obese/ overweight	108	44.25 (12.80)	0	C: Placebo I: 10 mcg Exenatide subcutaneously once daily.	Diets: reduced-calorie diet. Activities: - Medicines: -	94.95 (13.85)	39.60 (7.00)	12	- Change of body weight, BMI, Waist circumference. - ADR
Rosenstock, 2010(266)	Non-DM, Obese/ overweight	152	46.00 (12.00)	27	C: Placebo I: 10 mcg Exenatide subcutaneously twice daily.	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines: -	108.60 (23.00)	33.60 (6.40)	24	- Change of body weight. - Achieved body weight loss. - ADR
Rosenstock, 2013(267)	T2DM	634	57.40 (9.90)	338	I: 20 mcg Lixisenatide subcutaneously once daily. C: 10 mcg Exenatide subcutaneously twice daily.	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin	95.00 (21.13)	31.90 (6.60)	24	- Change of body weight. - Achieved body weight loss. - ADR
Rosenstock, 2021(268)	T2DM	478	54.10 (11.90)	247	I: 5, 10, 15 mg Tirzepatide subcutaneously once weekly. C: Placebo	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines: -	85.90 (19.80)	38.40 (6.90)	40	- Change of body weight, BMI, Waist circumference. - Achieved body weight loss. - ADR
Roth, 2021(269)	Non-DM,	41	16.90	16	I: 2.0 mg Exenatide	Diets: -	99.40	37.50	56	- Change of BMI, Waist/Hip

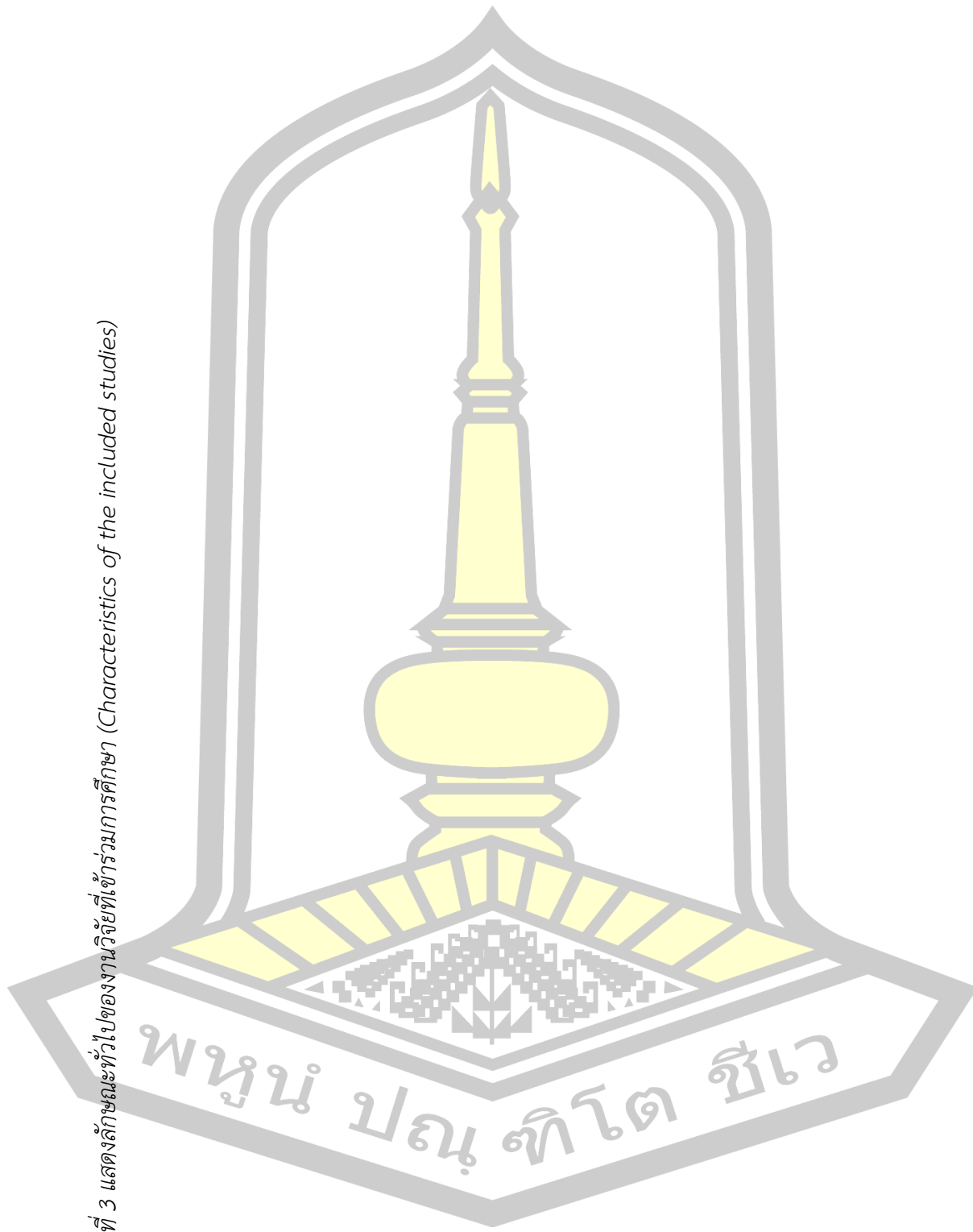
Sorli, 2017(274)	T2DM	387	53.70 (11.30)	210	once daily or Placebo. I: 0.5, 1.0 mg Semaglutide subcutaneously once weekly. C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: -	91.93 (23.83)	28.72 (N/A)	30	- Change of body weight, BMI, Waist circumference. - Achieved body weight loss. - ADR
Takahashi, 2023(275)	T2DM	100	61.48 (no data)	57	I: 0.5, 1.0 mg Semaglutide subcutaneously once weekly. C: 0.75 mg Dulaglutide subcutaneously once weekly / 0.9, 1.8 mg Liraglutide subcutaneously once daily.	Diets: - Activities: - Medicines: antihyperglycaemic medications	79.25 (no data)	41.20 (8.70)	24	- Change of body weight, BMI. - ADR
Tamborlane, 2019(276)	T2DM	134	14.60 (1.70)	51	I: 1.8 mg Liraglutide subcutaneously once daily. C: Placebo	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines: Metformin/ Insulin	91.50 (26.80)	33.90 (9.25)	26	- Change of body weight, BMI. - ADR
Vanderheiden, 2016(277)	T2DM	71	54.20 (7.40)	26	I: 1.8 mg Liraglutide subcutaneously once daily. C: Placebo	Diets: Diet controlled Activities: - Medicines: Insulin	115.40 (24.00)	35.60 (5.90)	24	- Change of body weight, BMI. - ADR
Wadden,	Non-DM,	422	46.20	37	I: 3 mg Liraglutide	Diets: reduced-calorie	99.55	38.40	56	- Change of body weight,

Weghuber, 2022(284)	Non-DM, Obese/ overweight	201	15.40 (1.60)	76	i: 2.4 mg Semaglutide subcutaneously once weekly. C: Placebo	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines: -	107.50 (24.50)	38.70 (7.40)	68	- Change of body weight, BMI. - Achieved body weight loss. - ADR
Wharton, 2023(285)	Non-DM, Obese/ overweight	174	47.30 (11.50)	39	i: 2.4 mg Semaglutide subcutaneously once weekly. C: Placebo	Diets: Diet controlled Activities: Activities controlled Medicines: -	106.50 (23.60)	37.90 (6.60)	104	- Change of body weight. - Achieved body weight loss. - ADR
Wilding, 2021(286)	Non-DM, Obese/ overweight	1961	46.50 (12.50)	508	i: 2.4 mg Semaglutide subcutaneously once weekly. C: Placebo	Diets: reduced-calorie diet. Activities: Exercise programs. Medicines: -	105.30 (21.80)	33.25 (5.50)	68	- Change of body weight, BMI, Waist circumference. - Achieved body weight loss. - ADR
Wysham, 2014(287)	T2DM	976	55.50 (9.75)	670	i: 0.75 mg Dulaglutide subcutaneously once weekly. C: 2 mg Exenatide subcutaneously once weekly / Placebo.	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin/ Thiazolidinedione	95.75 (19.75)	33.80 (5.70)	26	- Change of body weight. - ADR
Wysham, 2016(288)	T2DM	110	50.30 (10.20)	72	i: 2 mg Exenatide subcutaneously once weekly. C: 5, 8, 11 mg Exenatide	Diets: - Activities: - Medicines: -	98.10 (18.60)	33.20 (5.50)	20	- Change of body weight. - ADR

Wysham, 2018(289)	T2DM	375	56.50 (9.50)	240	subcutaneously once monthly. I: 2 mg Exenatide subcutaneously once weekly. C: 10 mcg Exenatide subcutaneously twice daily.	Diets: - Activities: - Medicines: -	97.00 (21.00)	26.20 (4.80)	28	- Change of body weight. - ADR
Yabe, 2020(290)	T2DM	458	58.00 (10.00)	341	I: 3, 7, 14 mg Semaglutide orally once daily. C: 0.75 mg Dulaglutide subcutaneously once weekly.	Diets: - Activities: - Medicines: oral antidiabetic monotherapy	72.10 (15.60)	27.50 (3.50)	52	- Change of body weight. - Achieved body weight loss. - ADR
Yabe, 2023(291)	T2DM	48	58.60 (7.50)	41	I: 5, 10, 15 mg Tirzepatide subcutaneously once weekly. C: 0.75 mg Dulaglutide subcutaneously once weekly.	Diets: - Activities: - Medicines: antihyperglycaemic medications	78.40 (12.70)	25.90 (4.24)	52	- Change of body weight. - ADR
Yamada, 2020(292)	T2DM	243	59.00 (9.00)	191	I: 3, 7, 14 mg Semaglutide orally once daily. C: 0.9 mg	Diets: - Activities: - Medicines: oral antidiabetic	71.10 (13.30)	27.70 (4.49)	26	- Change of body weight. - Achieved body weight loss. - ADR

Yang, 2018(293)	T2DM	448	55.00 (9.60)	203	Liraglutide subcutaneously once daily / Placebo.	i: 20 mcg Lixisenatide subcutaneously once daily. C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: insulin/ Metformin	74.25 (13.85)	26.95 (3.85)	24	- Change of body weight. - ADR
Yu-Pan, 2014(294)	T2DM	390	54.80 (10.40)	192	Liraglutide subcutaneously once daily. C: Placebo	i: 20 mcg Lixisenatide subcutaneously once daily. C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: Metformin/ Sulfonylurea	72.96 (13.78)	34.00 (5.05)	24	- Change of body weight. - ADR
Zinman, 2007(295)	T2DM	233	56.10 (10.50)	129	i: 10 mcg Exenatide subcutaneously twice daily. C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: Thiazolidinedione/ Metformin	Diets: - Activities: - Medicines: Thiazolidinedione/ Metformin	97.20 (18.90)	31.00 (6.70)	16	- Change of body weight. - ADR
Zinman, 2019_1(296)	T2DM	731	61.00 (10.00)	395	i: 3, 7, 14 mg Semaglutide orally once daily. C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: Insulin/ Metformin	Diets: - Activities: - Medicines: Insulin/ Metformin	85.90 (21.80)	31.90 (6.60)	26	- Change of body weight. - Achieved body weight loss. - ADR
Zinman, 2019_2(297)	T2D	302	57.00 (9.50)	176	i: 1.0 mg Semaglutide subcutaneously once weekly. C: Placebo	Diets: - Activities: - Medicines: SGLT2 inhibitors	Diets: - Activities: - Medicines: SGLT2 inhibitors	91.70 (21.00)	32.25 (5.65)	30	- Change of body weight, BMI, Waist circumference. - Achieved body weight loss. - ADR

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะทั่วไปของงานวิจัยที่เข้าร่วมการศึกษา (Characteristics of the included studies)



การประเมินความเสี่ยงของการเกิดอคติของงานวิจัย (Risk of bias) โดยรวมแล้ว การทดลอง 99 รายการ (82.5%) ถูกพิจารณาว่ามีความเสี่ยงในการเกิดอคติต่ำ และ 21 รายการ (17.5%) มีข้อพิจารณาบางประการเกี่ยวกับความเสี่ยงในการเกิดอคติ (some concern) สาเหตุของความเสี่ยงนี้มาจากกระบวนการสุ่มตัวอย่าง (randomization process) (7.4%) ความเบี่ยงเบนจากการแทรกแซงที่ระบุไว้ (deviations from the intended interventions) (10.7%) และการรายงานผลที่เลือกเฉพาะบางส่วน (selective report) (4.1%) ดังแสดงในแผนภาพ ตามภาพที่ 15 จากการประเมิน Risk of bias ด้วย เครื่องมือ ROB2

Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Dungan 2016	+	+	+	+	+	+
Dushay 2012	+	!	+	+	+	!
Elkind-Hirsch 2022	+	+	+	+	+	+
Fonseca 2012	+	+	+	+	+	+
Fox 2022	+	+	+	+	+	+
Frias 2019	+	+	+	+	+	+
Frias 2020	+	+	+	+	+	+
Frias 2021_1	+	+	+	+	+	+
Frias 2021_3	+	+	+	+	+	+
Frias-2021_2	+	+	+	+	+	+
Friedrichsen 2021	+	!	+	+	+	!
Gadde 2017	+	+	+	+	+	+
Garvey 2020	+	+	+	+	+	+
Garvey 2022	+	+	+	+	+	+
Garvey 2023	+	+	+	+	+	+

Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Ghanim 2020	+	+	+	+	+	+
Gibbons 2021	+	!	+	+	!	!
Grunberger 2012	+	+	+	+	+	+
Gudbergesen 2021	+	+	+	+	+	+
Guja 2018	+	+	+	+	+	+
Iijima 2023	+	!	+	+	+	!
Inagaki 2022	+	+	+	+	+	+
Ishii 2020	+	+	+	+	+	+
Ishoy 2017	+	!	+	+	+	!
Jastreboff 2022	+	+	+	+	+	+
Jensterle 2021	+	!	+	+	+	!
Ji 2021	+	+	+	+	+	+
Ji 2021	+	+	+	+	!	!
Kadowaki 2011	+	+	+	+	+	+
Kadowaki 2022	+	+	+	+	+	+

Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Kadowaki 2022_2	+	+	+	+	+	+
Kelly 2012	!	!	+	+	!	!
Kelly 2013	+	+	+	+	+	+
Kelly 2020	+	+	+	+	+	+
Kendall 2005	+	+	+	+	+	+
Kim 2007	+	+	+	+	+	+
Kim 2013	+	!	+	+	+	!
Kimura 2023	+	!	+	+	+	!
Knop 2023	+	+	+	+	+	+
Le Roux 2017	+	+	+	+	+	+
Lingvay 2018	+	+	+	+	+	+
Ludvik 2018	+	+	+	+	+	+
Mensberg 2017	+	!	+	+	+	!
Mok 2023	+	+	+	+	+	+
Moretto 2008	+	+	+	+	+	+

Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Nauck 2016_2	+	+	+	+	+	+
O'Neil 2018	+	+	+	+	+	+
Odawara 2016	!	+	+	+	+	+
Pinget 2013	+	+	+	+	+	+
Pi-sunyer 2015	+	+	+	+	+	+
Pratley 2018	+	+	+	+	+	+
Pratley 2019	+	+	+	+	+	+
Ratner 2010	+	+	+	+	+	+
Riddle 2013	+	+	+	+	+	+
Rodbard 2018	+	+	+	+	+	+
Rodgers 2021	+	!	+	+	+	!
Rosenstock 2010	+	+	+	+	+	+
Rosenstock 2013	+	+	+	+	+	+
Rosenstock 2021	+	+	+	+	+	+

Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Roth 2021	+	+	+	+	+	+	Weghuber 2022	!	+	+	+	+	!
Rubino 2021	!	+	+	+	+	!	Wharton 2023	!	+	+	+	+	!
Rubino 2022	+	+	+	+	+	+	Wilding 2021	+	+	+	+	+	+
Seino 2012	+	+	+	+	+	+	Wysham 2014	+	+	+	+	+	+
Skrivanek 2014	+	+	+	+	+	+	Wysham 2016	+	+	+	+	+	+
Sorli 2017	+	+	+	+	+	+	Wysham 2018	+	+	+	+	+	+
Takahashi 2023	+	+	+	+	+	+	Yabe 2020	+	+	+	+	+	+
Tamborlane 2019	+	+	+	+	+	+	Yabe 2023	!	+	+	+	+	!
Vanderheiden 2016	+	+	+	+	+	+	Yamada 2020	+	+	+	+	+	+
wadden 2013	+	+	+	+	+	+	Yang 2018	+	+	+	+	+	+
Wadden 2019	+	+	+	+	+	+	Yu-pan 2014	+	+	+	+	+	+
Wadden 2020	+	+	+	+	+	+	Zinman 2007	+	+	+	+	+	+
Wadden 2021	+	+	+	+	+	+	Zinman 2019	+	+	+	+	+	+
Wang 2023	+	+	+	+	+	+	Zinman 2019_2	!	+	+	+	+	!
Weghuber 2020	+	+	+	+	+	+							

+ Low risk

! Some concerns

- High risk

D1 Randomisation process

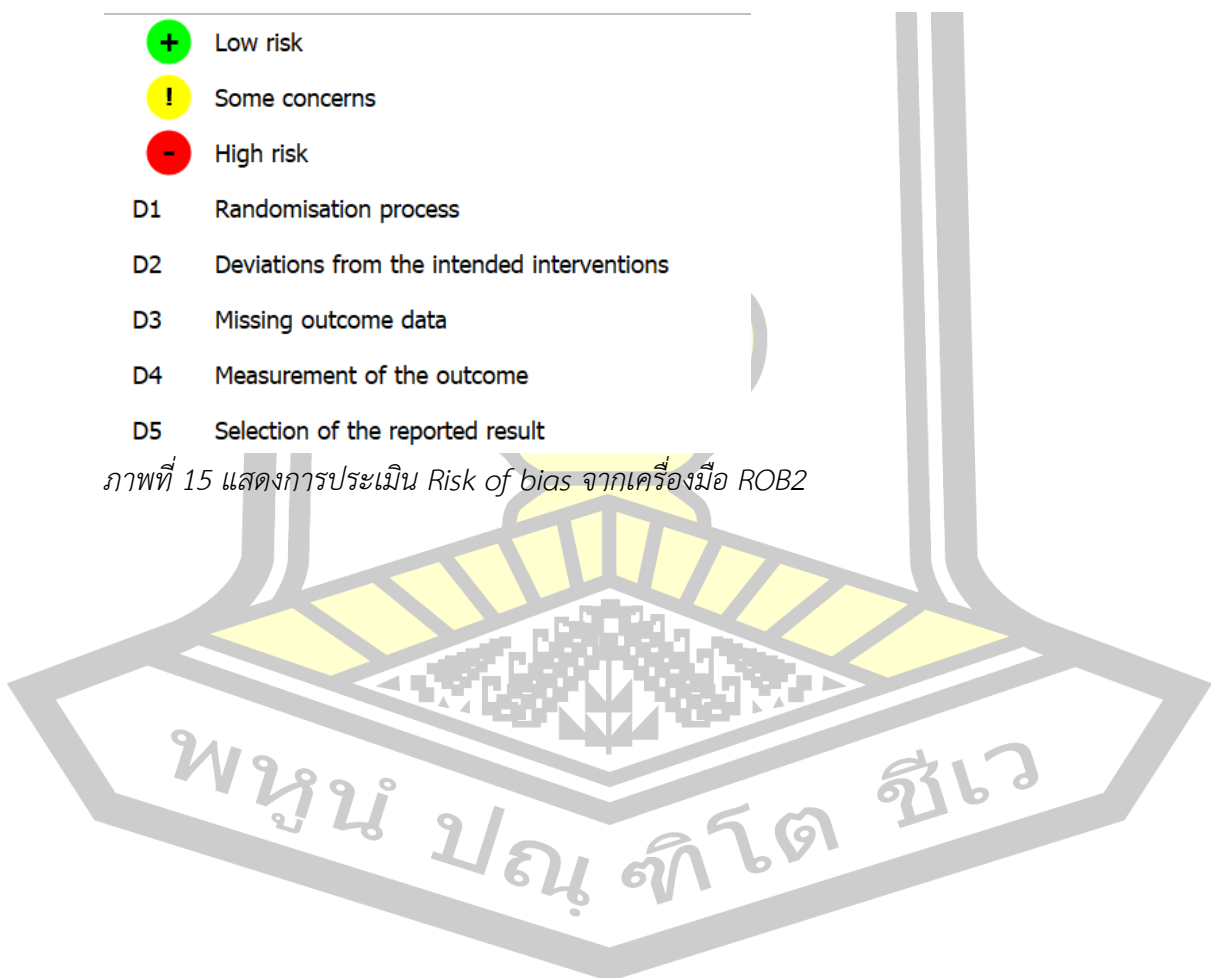
D2 Deviations from the intended interventions

D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

ภาพที่ 15 แสดงการประเมิน Risk of bias จากเครื่องมือ ROB2



ตอนที่ 3 ผลจากการทำ Direct meta-analysis

ผลลัพธ์จากการวิเคราะห์ Meta-analysis แบบจับคู่โดยตรงสรุปไว้ตามตารางที่4 จากผลการศึกษาพบว่า Liraglutide, Semaglutide_SC, Semaglutide_oral, และ Tirzepatide ให้ผลลัพธ์เป็นสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักได้อย่างน้อย 5% และ 10% มากกว่ายาหลอกในช่วง 24-52 สัปดาห์ และ >52 สัปดาห์ แต่ไม่พบความแตกต่างในช่วง 12-24 สัปดาห์ สำหรับร้อยละของน้ำหนักตัวที่ลดลงพบว่ายาในกลุ่ม GLP-1 agonists ทุกตัวที่มีข้อมูลลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกช่วงเวลาที่วัด ตามที่แสดงในตารางที่4



	RR of 5% Weight loss from baseline			RR of 10% Weight loss from baseline			Mean difference of % BW change		
	12-24 สัปดาห์	>24-52 สัปดาห์	>52 สัปดาห์	12-24 สัปดาห์	>24-52 สัปดาห์	>52 สัปดาห์	12-24 สัปดาห์	>24-52 สัปดาห์	>52 สัปดาห์
Dulaglutide-placebo	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-0.75(-0.89,-0.69)	-1.05(-1.18,-0.92)	NA
Exenatide-placebo	1.53(1.13,2.06)	NA	NA	2.61(1.27,5.35)	NA	NA	-0.81(-0.92,-0.71)	-1.06(-1.15,-0.97)	NA
Lixisenatide-placebo	NA	NA	0.97(0.94,1.00)	NA	NA	NA	-0.3(-0.38,-0.22)	NA	-0.23(-0.42,-0.04)
Liraglutide-placebo	1.92(0.94,3.92)	1.31(0.58,2.96)	1.85(1.22,2.81)	4.29(1.06,17.38)	2.37(1.0,5.64)	2.98(2.1,4.19)	-0.76(-0.99,-0.53)	-0.64(-0.74,-0.53)	-0.74(-0.79,-0.69)
Semaglutide(SC)-placebo	2.21(1.03,4.78)	5.64(4.07,7.82)	3.07(2.33,4.05)	2.95(0.17,50.23)	8.44(2.8,125.37)	6.37(4.8,8.831)	-2.26(-2.66,-1.85)	-0.95(-1.06,-0.85)	-0.91(-0.97,-0.86)
Semaglutide(oral)-placebo	NA	2.75(1.59,4.77)	NA	NA	9.96(1.4,269.99)	5.85(4.2,5.805)	-0.82(-1.61,-0.03)	-0.56(-0.65,-0.48)	-1.45(-1.63,-1.27)
Tirzepatide-placebo	NA	5.11(23.8,08)	2.50(2.13,2.94)	NA	43.39(6.14,306.69)	6.25(4.4,4.8.80)	NA	-1.46(-1.69,-1.23)	-1.24(-1.32,-1.16)
Semaglutide(SC)-Semaglutide(oral)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Semaglutide(SC)-Tirzepatide	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

ตารางที่ 4 แสดง Direct meta-analysis ของ GLP-1 agonists แต่ละคู่

ตอนที่ 4 Network Meta-analysis

การประเมิน consistency ของการทำ Network meta-analysis

ผลของตัวชี้วัดเกือบทั้งหมด มี consistency ยกเว้น % ของน้ำหนักตัวที่ลดลง ในช่วง 12-24

สัปดาห์ และ >24-52 สัปดาห์ และสัดส่วนของผู้ที่ลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10

ที่มากกว่า 52 สัปดาห์ โดยค่า P-value ของการทดสอบ inconsistency ด้วยโปรแกรมสถิติตามที่แสดงในตารางที่ 5

Outcome	12-24 weeks	>24-52 weeks	>52 weeks
≥5% Weight loss from baseline	0.5508	0.4675	0.0144
≥10% Weight loss from baseline	0.3582	0.2568	>0.05*
% Body weight change	0.0730	0.1830	0.6414
Serious adverse events		0.0118	
Nausea events		0.6708	
Vomiting events		0.5131	

ตารางที่ 5 แสดง P-value ของ inconsistency test จากโปรแกรมทางสถิติ

*no source of inconsistency

ตอนที่ 5 ผล Network Meta-analysis ของสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้อย่างน้อย 5 และ 10%

สำหรับช่วงเวลา 12-24 สัปดาห์ Semaglutide_SC มีสัดส่วนของผู้ลดน้ำหนักตัวลงได้อย่างน้อย 5% มากกว่ายาอื่นๆ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR, 2.85; 95%CI, 0.84-9.66; SUCRA, 60.1) เช่นเดียวกับสัดส่วนของผู้ลดน้ำหนักตัวลงได้อย่างน้อย 10% (RR, 7.16; 95%CI, 0.72-70.93; SUCRA, 68.9) ดังแสดงใน League table ในตารางที่ 6

Certainty of evidence					
■ High ■ Moderate ■ Low ■ Very low					
Dulaglutide	NA	NA	NA	NA	NA
0.16 (0.02,1.44)	Exenatide	1.11 (0.18,6.91)	NA	2.74 (0.22,34.35)	0.62 (0.24,1.57)
0.14 (0.02,1.00)	0.87 (0.28,2.70)	Liraglutide	NA	2.47 (0.25,24.47)	0.53 (0.28,1.02)
0.20 (0.02,2.53)	1.25 (0.36,4.42)	1.45 (0.26,7.90)	Lixisenatide	NA	NA
0.09 (0.02,0.44)	0.57 (0.12,2.66)	0.66 (0.20,2.19)	0.46 (0.06,3.33)	Semaglutide_SC	0.14 (0.01,1.38)
0.26 (0.04,1.90)	1.62 (0.64,4.15)	1.87 (0.98,3.58)	1.30 (0.27,6.23)	2.85 (0.84,9.66)	APlacebo

ตารางที่ 6 League table of at least 5% (left lower cells) and 10% (right upper cells) body weight loss at 12-24 weeks

จากผลการศึกษาโดยรวมพบว่ายาในกลุ่ม GLP-1 มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักตัวลงได้อย่างมีนัยสำคัญมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกในช่วง 24-52 สัปดาห์ โดย Tirzepatide มีค่าอัตราส่วนความเสี่ยง (Risk ratio: RR) สูงสุดของสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้อย่างน้อย 5% (RR, 7.20; 95%CI, 4.12-12.60; SUCRA, 92.8) ตามด้วย Semaglutide_SC (RR, 4.80; 95%CI, 3.07-7.51; SUCRA, 86.5) และ Semaglutide_oral (RR, 3.04; 95%CI, 1.83-5.04; SUCRA, 86) ดังแสดงในตารางที่ 5 และยาทั้ง 3 ชนิดยังมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้อย่างน้อย 10% มากกว่ายาอื่นเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยมี RR ที่ 21.91 (9.44-50.81), 9.05 (4.74-17.25), 4.75 (2.34-9.67), และ 1.98 (1.13-3.46) สำหรับ Tirzepatide (SUCRA, 99.8), Semaglutide_SC (SUCRA, 90.6), Semaglutide_oral (SUCRA, 82.4), และ Liraglutide (SUCRA, 44.7) ตามลำดับ (eTable3, eTable5-6 และรูปที่ 1G) เมื่อเปรียบเทียบยาต่างๆ กันเอง ไม่พบความแตกต่างของผลลัพธ์ระหว่าง Tirzepatide, Semaglutide_SC และ Semaglutide_oral ใดๆก็ตาม GLP-1 agonists ทั้งสามชนิดนี้แสดงให้เห็นว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่บรรลุการลดน้ำหนักอย่างน้อย 5% สูงกว่ากลุ่ม GLP-1RAs agonists อื่นๆ เมื่อพิจารณาระยะเวลาการใช้ยาที่มากกว่า 52 สัปดาห์พบว่า Semaglutide_SC มีอัตราส่วนความเสี่ยง (RR) สัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้อย่างน้อย 5% สูงสุด (RR, 3.12; 95%CI, 2.15-4.52; SUCRA, 69.3) เมื่อเทียบกับยาหลอก ตามมาด้วย Tirzepatide (RR, 2.48; 95%CI, 1.21-5.10; SUCRA, 60.6) และ Liraglutide (RR, 1.86; 95%CI, 1.26-2.76; SUCRA, 43.6) โดยในช่วงเวลานี้ไม่มีข้อมูลของ Semaglutide_oral และยาดังกล่าวก็ยังมีนัยสำคัญของสัดส่วนผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้อย่างน้อย 10% โดยมี RR (95%CI) เท่ากับ 6.47 (4.76-8.80), 5.85 (2.99-11.45), 5.77 (3.12-10.65), และ 2.98 (2.13-4.16) สำหรับ Semaglutide_SC (SUCRA, 41.8), Semaglutide_oral (SUCRA, 37), Tirzepatide (SUCRA, 30.6) และ Liraglutide ตามลำดับ โดยข้อมูลของ League table สำหรับการศึกษาที่ใช้ยานานมากกว่า 24-52 สัปดาห์และมากกว่า 52 สัปดาห์จะแสดงในตารางที่ 6-7 และการประเมิน GRAIDING score ดังแสดงตามสีในตารางที่ 7-8 และสรุปในตารางที่ 9-10

พหุบัณฑิต ชีวะ

Certainty of evidence						
■ High ■ Moderate ■ Low ■ Very low						
Dulaglutide	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1.23 (0.52,2.94)	Exenatide	1.81 (0.64,5.10)	3.04 (1.25,7.39)	NA	2.41 (0.73,7.99)	0.97 (0.37,2.55)
1.21 (0.59,2.47)	0.98 (0.60,1.61)	Liraglutide	1.68 (0.97,2.88)	NA	1.33 (0.59,3.03)	0.54 (0.36,0.80)
0.33 (0.19,0.57)	0.27 (0.13,0.57)	0.27 (0.15,0.48)	Semaglutide _SC	NA	0.80 (0.35,1.79)	0.32 (0.22,0.46)
0.52 (0.25,1.07)	0.42 (0.19,0.92)	0.43 (0.24,0.78)	1.58 (0.84,2.99)	Semaglutide_ oral	NA	NA
0.22 (0.12,0.40)	0.18 (0.08,0.41)	0.18 (0.09,0.35)	0.67 (0.40,1.12)	0.42 (0.21,0.86)	Tirzepatide	0.40 (0.20,0.83)
1.59 (0.85,2.95)	1.29 (0.70,2.37)	1.31 (0.91,1.88)	4.80 (3.07,7.51)	3.04 (1.83,5.04)	7.20 (4.12,12.60)	Placebo

ตารางที่ 7 แสดง league table ของสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 ที่ >24-52 สัปดาห์ (left lower cells) และ ที่มากกว่า 52 สัปดาห์ (right upper cells)

Certainty of evidence						
■ High ■ Moderate ■ Low ■ Very low						
Dulaglutide	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA	Exenatide	2.20 (0.90,5.35)	4.78 (2.22,10.29)	4.32 (1.49,12.53)	4.26 (1.52,11.98)	0.74 (0.32,1.69)
1.07 (0.38,3.04)	NA	Liraglutide	2.18 (1.38,3.42)	1.97 (0.93,4.16)	1.94 (0.96,3.91)	0.34 (0.24,0.47)
0.23 (0.14,0.40)	NA	0.22 (0.09,0.51)	Semaglutide_SC	0.90 (0.43,1.89)	0.89 (0.45,1.78)	0.15 (0.11,0.21)
0.45 (0.14,1.39)	NA	0.42 (0.26,0.66)	1.90 (0.73,4.93)	Semaglutide_or al	0.99 (0.40,2.45)	0.17 (0.09,0.33)
0.10 (0.05,0.21)	NA	0.09 (0.04,0.23)	0.41 (0.23,0.74)	0.22 (0.08,0.59)	Tirzepatide	0.17 (0.09,0.32)
2.12 (0.93,4.83)	NA	1.98 (1.13,3.46)	9.05 (4.74,17.25)	4.75 (2.34,9.67)	21.91 (9.44,50.81)	Aplacebo

ตารางที่ 8 แสดง league table ของสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 ที่ >24-52 สัปดาห์ (left lower cells) และ ที่มากกว่า 52 สัปดาห์ (right upper cells)

Intervention	5% Weight loss from baseline					
	12-24 wks		>24-52 wks		> 52 wks	
	RR of NMA	GRADI NG	RR of NMA	GRADI NG	RR of NMA	GRADI NG
Dulaglutide-placebo	0.26 (0.04,1.90)	Low	1.59 (0.85,2.95)	Moderate	NA	NA
Exenatide-placebo	1.62 (0.64,4.15)	Low	1.29 (0.70,2.37)	Moderate	1.03 (0.39,2.69)	Low
Lixisenatide-placebo	1.30 (0.27,6.23)	Low	NA	NA	0.97 (0.41,2.29)	Low
Liraglutide-placebo	1.87 (0.98,3.58)	Low	1.31 (0.91,1.88)	Low	1.86 (1.26,2.76)	Low
Semaglutide(SC)-placebo	2.85 (0.84,9.66)	Low	4.80 (3.07,7.51)	High	3.12 (2.15, 4.52)	Low
Semaglutide(oral)-placebo	NA	NA	3.04 (1.83,5.04)	High	NA	NA
Tirzepatide-placebo	NA	NA	7.20 (4.12,12.60)	High	2.48 (1.21, 5.10)	Low
Semaglutide(SC)-Semaglutide(oral)	NA	NA	1.58 (0.84,2.99)	Moderate	NA	NA
Semaglutide(SC)-Tirzepatide	NA	NA	0.67 (0.40,1.12)	Moderate	1.26 (0.56,2.82)	Low

ตารางที่ 9 แสดง Risk ratio ของสัดส่วนผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 และการประเมิน GRADING



Intervention	10% Weight loss from baseline					
	12-24 wks		>24-52 wks		>52 wks	
	RR of NMA	GRADI NG	RR of NMA	GRADI NG	RR of NMA	GRADI NG
Dulaglutide-placebo	NA	NA	2.12 (0.93, 4.83)	Low	NA	NA
Exenatide-placebo	2.61 (0.90,7.54)	Moderate	NA	NA	1.35 (0.59, 3.09)	Low
Lixisenatide-placebo	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Liraglutide-placebo	2.90 (0.66, 12.84)	Low	1.98 (1.13, 3.46)	Moderate	2.98 (2.13, 4.16)	Low
Semaglutide(SC)- placebo	7.16 (0.72, 70.93)	Low	9.05 (4.74, 17.25)	High	6.47 (4.76, 8.80)	Low
Semaglutide(oral)- placebo	NA	NA	4.75 (2.34, 9.67)	Low	5.85 (2.99, 11.45)	Low
Tirzepatide-placebo	NA	NA	21.91 (9.44, 50.81)	High	5.77 (3.12, 10.65)	Low
Semaglutide(SC)- Semaglutide(oral)	NA	NA	1.90 (0.73, 4.93)	Low	1.11 (0.53, 2.32)	Low
Semaglutide(SC)- Tirzepatide	NA	NA	0.41 (0.23, 0.74)	Low	1.12 (0.56, 2.25)	Low

ตารางที่ 10 แสดง Risk ratio ของสัดส่วนผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 และการประเมิน GRADING

ตอนที่ 6 Network Meta-analysis ของร้อยละของน้ำหนักตัวที่ลดลง (Percentage change (%) of body weight)

จากการวิเคราะห์หอคอกซ์เมตาวิเคราะห์พบว่า ในช่วง 12-24 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่ายาในกลุ่ม GLP-1 agonists ทุกตัวยกเว้น semaglutide รูปแบบรับประทานลดน้ำหนักได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ ในช่วง 24-52 สัปดาห์ GLP-1 agonists ส่วนใหญ่ยกเว้น Lixisenatide ส่งผลให้เกิดการลดน้ำหนักอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีการลดน้ำหนักลงได้ตั้งแต่ 9.55% (Tirzepatide) ไปจนถึง -1.06% (Dulaglutide) หลังจากเกิน 52 สัปดาห์ยาทั้งหมดยกเว้น Lixisenatide แสดงลดน้ำหนักตัวลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบระหว่างยาต่างๆ พบว่า Semaglutide_SC เป็นยาที่ดีที่สุดในการลดน้ำหนักในช่วง 12-

24 สัปดาห์ (Mean difference; MD, -5.83 ; 95% CI, -7.16 ถึง -4.50) ขณะที่ Tirzepatide เป็นยาที่ดีที่สุดในช่วง 24-52 สัปดาห์ (MD, -9.55; 95% CI, -10.95 ถึง -8.15) และเกิน 52 สัปดาห์ (MD, -12.96; 95% CI, -16.58 ถึง -9.33) โดยสรุปผลจาก Network Meta-analysis ดังแสดงในตารางที่ 11 และ league table ของช่วงเวลา 12-24 สัปดาห์ , มากกว่า 24 สัปดาห์ถึง 52 สัปดาห์ และ มากกว่า 52 สัปดาห์ ดังแสดงในตารางที่ 12

Intervention	Mean difference of % BW change		
	12-24wks	>24-52 wks	>52 wks
Dulaglutide-placebo	-1.26 (-2.25,-0.26)	-1.06 (-1.92,-0.20)	NA
Exenatide-placebo	-2.28 (-3.09,-1.47)	-1.72 (-2.53,-0.91)	-7.91 (-13.26,-2.56)
Lixisenatide-placebo	-1.52 (-2.49,-0.55)	-1.30 (-3.75,1.15)	-1.15 (-6.21,3.90)
Liraglutide-placebo	-3.20 (-4.98,-1.41)	-1.84 (-2.63,-1.05)	-4.56 (-6.51,-2.62)
Semaglutide(SC)-placebo	-5.83 (-7.16,-4.50)	-4.62 (-5.48,-3.76)	-11.74 (-13.57,-9.91)
Semaglutide(oral)-placebo	-2.77 (-6.29,0.75)	-2.80 (-3.67,-1.93)	-12.70 (-17.85,-7.55)
Tirzepatide-placebo	NA	-9.55 (-10.95,-8.15)	-12.96 (-16.58,-9.33)
Semaglutide(SC)-Semaglutide(oral)	-3.06 (-6.82,0.70)	-1.82 (-2.95,-0.69)	0.96 (-4.51,6.42)
Semaglutide(SC)-Tirzepatide	NA	4.94 (3.51,6.36)	1.21 (-2.84,5.27)

ตารางที่ 11 แสดง mean difference ของร้อยละน้ำหนักที่ลดลงในทุกช่วงเวลา

A. 12-24 weeks						
Dulaglutide	-1.03 (-2.31,0.25)	-1.94 (-3.77,-0.12)	-0.26 (-1.65,1.13)	-4.58 (-5.95,-3.20)	-1.51 (-5.17,2.14)	1.26 (0.26,2.25)
1.03 (-0.25,2.31)	Exenatide	-0.92 (-2.87,1.04)	0.77 (-0.42,1.95)	-3.55 (-5.10,-2.00)	-0.49 (-4.10,3.12)	2.28 (1.47,3.09)
1.94 (0.12,3.77)	0.92 (-1.04,2.87)	Liraglutide	1.68 (-0.35,3.71)	-2.63 (-4.58,-0.69)	0.43 (-3.51,4.37)	3.20 (1.41,4.98)
0.26 (-1.13,1.65)	-0.77 (-1.95,0.42)	-1.68 (-3.71,0.35)	Lixisenatide	-4.31 (-5.96,-2.67)	-1.25 (-4.90,2.40)	1.52 (0.55,2.49)
4.58 (3.20,5.95)	3.55 (2.00,5.10)	2.63 (0.69,4.58)	4.31 (2.67,5.96)	Semaglutide_S C	3.06 (-0.70,6.82)	5.83 (4.50,7.16)
1.51 (-2.14,5.17)	0.49 (-3.12,4.10)	-0.43 (-4.37,3.51)	1.25 (-2.40,4.90)	-3.06 (-6.82,0.70)	Semaglutide_or al	2.77 (-0.75,6.29)
-1.26 (-2.25,-0.26)	-2.28 (-3.09,-1.47)	-3.20 (-4.98,-1.41)	-1.52 (-2.49,-0.55)	-5.83 (-7.16,-4.50)	-2.77 (-6.29,0.75)	Aplacebo

B. >24-52 weeks							
	-0.66 (- 1.75,0.42)	-0.78 (- 1.76,0.20)	-0.24 (- 2.75,2.28)	-3.56 (-4.54,- 2.58)	-1.74 (-2.84,- 0.64)	-8.49 (-9.88,- 7.11)	1.06 (0.20,1.92)
0.66 (- 0.42,1.75)	Exenatide	-0.12 (- 1.09,0.86)	0.42 (- 2.09,2.94)	-2.90 (-4.03,- 1.76)	-1.08 (- 2.22,0.07)	-7.83 (-9.41,- 6.25)	1.72 (0.91,2.53)
0.78 (- 0.20,1.76)	0.12 (- 0.86,1.09)	Liraglutide	0.54 (- 1.78,2.86)	-2.78 (-3.82,- 1.74)	-0.96 (- 2.01,0.09)	-7.71 (-9.24,- 6.19)	1.84 (1.05,2.63)
0.24 (- 2.28,2.75)	-0.42 (- 2.94,2.09)	-0.54 (- 2.86,1.78)	Lixisenatide	-3.32 (-5.86,- 0.78)	-1.50 (- 4.04,1.04)	-8.26 (- 11.03,-5.48)	1.30 (- 1.15,3.75)
3.56 (2.58,4.54)	2.90 (1.76,4.03)	2.78 (1.74,3.82)	3.32 (0.78,5.86)	Semaglutide _SC	1.82 (0.69,2.95)	-4.94 (-6.36,- 3.51)	4.62 (3.76,5.48)
1.74 (0.64,2.84)	1.08 (- 0.07,2.22)	0.96 (- 0.09,2.01)	1.50 (- 1.04,4.04)	-1.82 (-2.95,- 0.69)	Semaglutide _oral	-6.76 (-8.35,- 5.17)	2.80 (1.93,3.67)
8.49 (7.11,9.88)	7.83 (6.25,9.41)	7.71 (6.19,9.24)	8.26 (5.48,11.03)	4.94 (3.51,6.36)	6.76 (5.17,8.35)	Tirzepatide	9.55 (8.15,10.95)
-1.06 (-1.92,- 0.20)	-1.72 (-2.53,- 0.91)	-1.84 (-2.63,- 1.05)	-1.30 (- 3.75,1.15)	-4.62 (-5.48,- 3.76)	-2.80 (-3.67,- 1.93)	-9.55 (- 10.95,-8.15)	Aplacebo
C. >52 weeks							
Exenatide	3.35 (- 2.30,9.00)	6.76 (- 0.60,14.12)	-3.83 (- 8.86,1.20)	-4.79 (- 12.22,2.64)	-5.04 (- 11.51,1.42)	7.91 (2.56,13.26)	
-3.35 (- 9.00,2.30)	Liraglutide	3.41 (- 2.00,8.82)	-7.18 (-9.75,- 4.61)	-8.14 (-13.64,- 2.63)	-8.39 (-12.50,- 4.28)	4.56 (2.62,6.51)	
-6.76 (- 14.12,0.60)	-3.41 (- 8.82,2.00)	Lixisenatide	-10.59 (-15.96,- 5.22)	-11.55 (-18.76,- 4.33)	-11.80 (-18.02,- 5.59)	1.15 (- 3.90,6.21)	
3.83 (- 1.20,8.86)	7.18 (4.61,9.75)	10.59 (5.22,15.96)	Semaglutide	-0.96 (- 6.42,4.51)	-1.21 (- 5.27,2.84)	11.74 (9.91,13.57)	
4.79 (- 2.64,12.22)	8.14 (2.63,13.64)	11.55 (4.33,18.76)	0.96 (- 4.51,6.42)	Semaglutide_o ral	-0.26 (- 6.55,6.04)	12.70 (7.55,17.85)	
5.04 (- 1.42,11.51)	8.39 (4.28,12.50)	11.80 (5.59,18.02)	1.21 (- 2.84,5.27)	0.26 (- 6.04,6.55)	Tirzepatide	12.96 (9.33,16.58)	
-7.91 (-13.26,- 2.56)	-4.56 (-6.51,- 2.62)	-1.15 (- 6.21,3.90)	-11.74 (-13.57,- 9.91)	-12.70 (-17.85,- 7.55)	-12.96 (-16.58,- 9.33)	Aplacebo	

ตารางที่ 12 แสดง league table ของ mean different ของการวัดผลร้อยละของน้ำหนักตัวที่ลดลงที่ 12-24 สัปดาห์(A) , มากกว่า 24 สัปดาห์ถึง 52 สัปดาห์(B) และ มากกว่า 52 สัปดาห์(C)

ตอนที่ 7 การวิเคราะห์แยกกรายกลุ่ม (subgroup analysis)

การวิเคราะห์กลุ่มย่อยโดยพิจารณาจากโรครวมของผู้ป่วย (ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ;T2DM เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานชนิดที่ 2;non-DM) และขนาดยา ผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่า GLP-1 agonists มีผลมากกว่าในการลดน้ำหนักอย่างน้อย 5% ในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำหนักเกิน/โรคอ้วนที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (DM) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน (non-DM) อย่างไรก็ตาม ลำดับยา

ที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดในยังคงคล้ายคลึงกับการวิเคราะห์หลัก โดยข้อมูล league table แสดงในตารางที่ 13-14

เนื่องจากมีข้อมูลไม่เพียงพอในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเกี่ยวกับสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักได้อย่างน้อย 5% และ 10% ส่วนใหญ่ของการศึกษาเป็นการทดลองในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ผลการศึกษาจึงยังมีจำกัด อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ผลลัพธ์พบว่า Tirzepatide ยังคงเป็น GLP-1 agonists ที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการลดน้ำหนัก (RR 7.17, 95% CI: 4.38, 11.73) เมื่อเทียบกับยาหลอกในช่วงการที่มากกว่า 24-52 สัปดาห์ สำหรับการวิเคราะห์กลุ่มย่อยของร้อยละน้ำหนักตัวที่ลดลง (% body weight loss) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานในช่วง 24-52 สัปดาห์ พบว่า Tirzepatide สามารถลดน้ำหนักได้มากกว่า GLP-1 agonists อื่น ๆ (MD -9.55, 95% CI: -10.90, -8.20) เมื่อเทียบกับยาหลอกในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 นอกจากนี้ และเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ที่ไม่เป็นเบาหวาน Semaglutide_SC สามารถลดน้ำหนักได้มากกว่า (MD -8.47, 95% CI: -9.86, -7.09) เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (MD -4.61, 95% CI: -5.44, -3.78) ตามข้อมูลในตารางที่ 13-14

A subgroup analysis for proportion of at least 5% body weight loss in DM (left lower cells) and non-DM (right upper cells) at >24-52 weeks

Dulaglutide	NA	NA	NA	NA	NA	0.73 (0.46,1.16)
2.17 (0.41,11.56)	Exenatide	NA	NA	NA	NA	NA
2.13 (0.42,10.81)	0.98 (0.65,1.48)	Liraglutide	NA	NA	NA	NA
0.34 (0.21,0.55)	0.16 (0.03,0.80)	0.16 (0.03,0.78)	Semaglutide_ SC	NA	NA	NA
0.56 (0.29,1.09)	0.26 (0.05,1.22)	0.26 (0.06,1.18)	1.66 (0.93,2.98)	Semaglutide_ oral	NA	NA
0.22 (0.13,0.38)	0.10 (0.02,0.54)	0.10 (0.02,0.53)	0.66 (0.42,1.04)	0.40 (0.21,0.76)	Tirzepatide	NA
1.60 (0.92,2.78)	0.74 (0.15,3.67)	0.75 (0.16,3.54)	4.74 (3.17,7.08)	2.85 (1.78,4.58)	7.17 (4.38,11.73)	Aplacebo

B Subgroup analysis for proportion of at least 5% body weight loss in DM (left lower cells) and non-DM (right upper cells) at >52 weeks

Exenatide	NA	NA	NA	NA	NA
0.28 (0.15,0.55)	Liraglutide	NA	2.24 (1.08,4.61)	NA	0.66 (0.38,1.16)
0.75 (0.39,1.46)	2.65 (1.64,4.28)	Lixisenatide	NA	NA	NA
0.33 (0.22,0.50)	1.16 (0.70,1.93)	0.44 (0.26,0.73)	Semaglutide_SC	NA	0.30 (0.19,0.47)
0.29 (0.15,0.57)	1.03 (0.63,1.68)	0.39 (0.24,0.64)	0.89 (0.53,1.50)	Tirzepatide	NA
0.73 (0.41,1.28)	2.57 (1.84,3.58)	0.97 (0.69,1.37)	2.21 (1.51,3.25)	2.50 (1.75,3.56)	Aplacebo

C Subgroup analysis for % body weight loss in DM (left lower cells) and non-DM (right upper cells) at >24-52 weeks

Dulaglutide	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0.57 (-0.47,1.60)	Exenatide	NA	1.65 (-3.57,6.87)	NA	-2.17 (-7.56,3.21)	NA	NA	6.30 (1.10,11.50)
0.50 (-1.22,2.21)	-0.07 (-1.44,1.30)	Exenatide_wkly	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0.77 (-0.16,1.70)	0.21 (-0.72,1.13)	0.28 (-1.37,1.92)	Liraglutide	NA	-3.82 (-5.22,-2.43)	NA	NA	4.65 (4.23,5.07)
0.23 (-2.19,2.65)	-0.34 (-2.75,2.08)	-0.27 (-3.04,2.51)	-0.54 (-2.77,1.69)	Lixisenatide	NA	NA	NA	NA
3.57 (2.63,4.51)	3.00 (1.91,4.09)	3.07 (1.33,4.82)	2.80 (1.80,3.79)	3.34 (0.90,5.78)	Semaglutide_SC	NA	NA	8.47 (7.09,9.86)
1.75 (0.69,2.81)	1.18 (0.08,2.28)	1.25 (-0.50,3.01)	0.98 (-0.03,1.98)	1.52 (-0.93,3.97)	-1.82 (-2.91,-0.73)	Semaglutide_oral	NA	NA
8.51 (7.18,9.84)	7.94 (6.43,9.46)	8.01 (5.97,10.06)	7.74 (6.27,9.20)	8.28 (5.61,10.95)	4.94 (3.57,6.31)	6.76 (5.23,8.29)	Tirzepatide	NA
-1.04 (-1.87,-0.21)	-1.61 (-2.38,-0.83)	-1.54 (-3.11,0.03)	-1.81 (-2.57,-1.06)	-1.27 (-3.62,1.08)	-4.61 (-5.44,-3.78)	-2.79 (-3.62,-1.95)	-9.55 (-10.90,-8.20)	Aplacebo

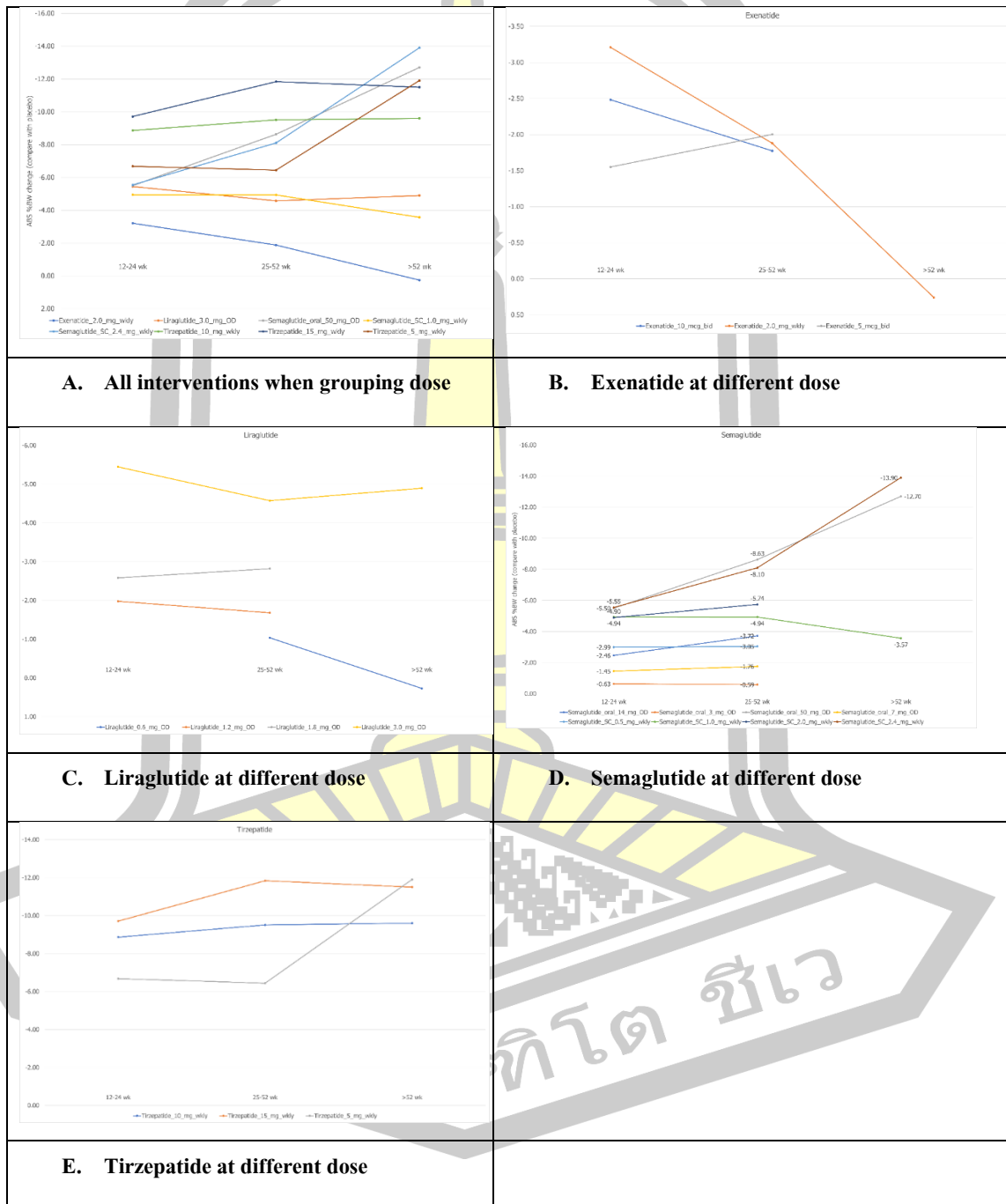
ตารางที่ 13 แสดง league table ของการวิเคราะห์ subgroup analysis ตามโรคร่วมของผู้ป่วย (DM / non-DM)

A:						
Dulaglutide	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0.14 (0.04,0.51)	Exenatide	1.15 (0.16,8.55)	NA	NA	NA	0.53 (0.09,3.14)
0.17 (0.06,0.50)	1.18 (0.46,3.03)	Liraglutide	NA	NA	NA	0.46 (0.18,1.14)
0.18 (0.05,0.66)	1.25 (0.97,1.61)	1.07 (0.40,2.84)	Lixisenatide	NA	NA	NA
0.09 (0.04,0.24)	0.64 (0.28,1.49)	0.55 (0.33,0.90)	0.51 (0.21,1.24)	Semaglutide_SC	NA	NA
0.20 (0.06,0.70)	1.42 (1.00,2.01)	1.21 (0.50,2.92)	1.14 (0.74,1.74)	2.21 (1.03,4.78)	Aplacebo	NA
B:						
Dulaglutide	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1.22 (0.08,2.35)	Exenatide	-2.10 (- 4.28,0.08)	NA	-4.58 (-6.86,- 2.31)	NA	2.72 (1.31,4.13)
1.08 (- 0.18,2.35)	-0.13 (- 1.54,1.27)	Liraglutide	NA	-2.48 (-4.92,- 0.04)	NA	4.82 (3.14,6.50)
0.75 (- 0.41,1.92)	-0.46 (- 1.46,0.54)	-0.33 (- 1.76,1.11)	Lixisenatide	NA	NA	NA
2.29 (1.06,3.53)	1.08 (- 0.41,2.56)	1.21 (- 0.14,2.56)	1.54 (0.02,3.05)	Semaglutide_S C	NA	7.30 (5.50,9.10)
2.12 (- 1.20,5.43)	0.90 (- 2.39,4.18)	1.03 (- 2.39,4.45)	1.36 (- 1.94,4.66)	-0.18 (- 3.63,3.27)	Semaglutide_o ral	NA
-0.65 (- 1.52,0.21)	-1.87 (-2.61,- 1.13)	-1.74 (-2.93,- 0.54)	-1.41 (-2.20,- 0.62)	-2.95 (-4.24,- 1.65)	-2.77 (- 5.97,0.43)	Aplacebo

ตารางที่ 14 League table ของ subgroup analysis for proportion of at least 5% body weight loss(A) and % Body weight loss(B) in DM (left lower cells) and non-DM (right upper cells) at 12-24 weeks

เมื่อพิจารณาถึงขนาดยาและรูปแบบการให้ยา ร้อยละของน้ำหนักตัวที่ลดลงจะเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่สูงขึ้นในช่วง 12-24 สัปดาห์ และ 24-52 สัปดาห์ เมื่อพิจารณาในช่วง 12-24 สัปดาห์ Tirzepatide แบบฉีดใต้ผิวหนังขนาด 15, 10, และ 5 มก. ให้ผลลดน้ำหนักมากที่สุด ส่วนในช่วง 24-52 สัปดาห์ ยาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดคือ Tirzepatide แบบฉีดใต้ผิวหนังขนาด 15 มก., 10 มก., และ Semaglutide แบบรับประทานขนาด 50 มก. ต่อวัน สำหรับช่วงมากกว่า 52 สัปดาห์ ยาที่ให้ผลดีที่สุดคือ Semaglutide แบบฉีดใต้ผิวหนังขนาด 2.4 มก. ต่อสัปดาห์, Semaglutide แบบรับประทานขนาด 50 มก. ต่อวัน, และ Tirzepatide แบบฉีดใต้ผิวหนังขนาด 5 มก. ขนาดยารับประทาน

Semaglutide ที่ 3, 7, และ 14 มก. ต่อวันมีประสิทธิภาพน้อยกว่าขนาดยาแบบฉีดได้ผิวหนังวันที่ 1, 2, และ 2.4 มก. ต่อสัปดาห์ อย่างไรก็ตาม Semaglutide แบบรับประทานขนาด 50 mg ต่อวันมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ Semaglutide แบบฉีดได้ผิวหนังขนาด 2.4 มก. ต่อสัปดาห์ โดยทั้งสองรูปแบบให้ผลลัพธ์ที่ดีที่สุดในทุกช่วงเวลาทำการวัด) ดังแสดงในแผนภาพ dose-response graph ตามภาพที่ 16



ภาพที่ 16 แสดงน้ำหนักตัวที่ลดลงของ GLP-1 agonists ตามขนาดยาต่างๆ (Dose-response graph)

ตอนที่ 8 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมานเครือข่ายของผลข้างเคียง (Adverse events)

การวิเคราะห์ห่อภิมานเครือข่ายแสดงให้เห็นว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (serious adverse events) ที่ระยะเวลาเมื่อสิ้นสุดการศึกษา ยาในกลุ่ม GLP-1 agonists ทั้งหมดมีไม่แตกต่างกับยาหลอก อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะทางระบบทางเดินอาหารที่เกี่ยวข้องกับ GLP-1 agonists พบว่าการเกิดคลื่นไส้ (Nausea events) เกิดมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ในบรรดา GLP-1 agonists ทั้งหมด Tirzepatide แสดงอัตราส่วนความเสี่ยง (RR) สูงสุดของผู้ป่วยที่เกิดอาการคลื่นไส้ (RR, 3.79; 95%CI, 2.37-6.07) เมื่อเทียบกับ GLP-1 agonists อื่น ๆ และ Lixisenatide มีแนวโน้มจะก่อให้เกิดอาการอาเจียน (Vomiting events) มากสุด (RR 4.82 95% CI: 3.16, 7.33) โดยข้อมูลแสดงในรูปแบบ League table จะแสดงดังตารางที่ 15-16

Dulaglutide	1.00 (0.69,1.43)	1.25 (0.91,1.72)	1.44 (0.96,2.18)	1.35 (0.97,1.87)	1.14 (0.74,1.76)	1.63 (0.97,2.72)	1.38 (0.81,2.33)
1.00 (0.70,1.44)	Exenatide	1.25 (0.95,1.66)	1.45 (1.02,2.07)	1.35 (1.00,1.83)	1.15 (0.76,1.74)	1.63 (0.97,2.76)	1.43 (0.83,2.46)
0.80 (0.58,1.10)	0.80 (0.60,1.05)	Liraglutide	1.15 (0.83,1.60)	1.08 (0.85,1.37)	0.91 (0.63,1.32)	1.30 (0.79,2.14)	0.85 (0.73,1.00)
0.69 (0.46,1.05)	0.69 (0.48,0.98)	0.87 (0.63,1.20)	Lixisenatide	0.93 (0.66,1.33)	0.79 (0.51,1.24)	1.13 (0.65,1.96)	0.98 (0.71,1.37)
0.74 (0.53,1.03)	0.74 (0.55,1.00)	0.93 (0.73,1.18)	1.07 (0.75,1.52)	Semaglutide _SC	0.85 (0.58,1.24)	1.21 (0.73,1.99)	0.84 (0.53,1.35)
0.88 (0.57,1.35)	0.87 (0.58,1.32)	1.09 (0.76,1.58)	1.26 (0.81,1.98)	1.18 (0.80,1.73)	Semaglutide oral	1.42 (0.80,2.53)	1.09 (0.64,1.85)
0.61 (0.37,1.03)	0.61 (0.36,1.03)	0.77 (0.47,1.26)	0.89 (0.51,1.54)	0.83 (0.50,1.36)	0.70 (0.40,1.25)	Tirzepatide	1.07 (0.83,1.37)
2.33 (1.73,3.15)	2.32 (1.82,2.97)	2.91 (2.44,3.48)	3.36 (2.51,4.51)	3.14 (2.56,3.85)	2.66 (1.90,3.74)	3.79 (2.37,6.07)	Aplacebo

ตารางที่ 15 การเกิดคลื่นไส้ (Nausea events) (left lower cells) และอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง (Serious adverse events) (right upper cells; yellow) ที่ระยะเวลาดำเนินการการศึกษา

พจนานุกรมศัพท์ชีวเวช

Dulaglutide	1.18 (0.73,1.90)	1.43 (0.90,2.28)	2.01 (1.12,3.63)	1.57 (1.01,2.46)	1.76 (0.98,3.14)	1.81 (0.91,3.62)	0.42 (0.27,0.64)
0.85 (0.53,1.37)	Exenatide	1.22 (0.86,1.72)	1.71 (1.07,2.75)	1.34 (0.93,1.92)	1.49 (0.89,2.51)	1.54 (0.79,2.99)	0.36 (0.26,0.49)
0.70 (0.44,1.11)	0.82 (0.58,1.16)	Liraglutide	1.40 (0.90,2.19)	1.10 (0.83,1.45)	1.23 (0.77,1.94)	1.27 (0.67,2.37)	0.29 (0.23,0.36)
0.50 (0.28,0.90)	0.58 (0.36,0.94)	0.71 (0.46,1.11)	Lixisenatide	0.78 (0.49,1.26)	0.87 (0.48,1.59)	0.90 (0.44,1.86)	0.21 (0.14,0.32)
0.64 (0.41,0.99)	0.75 (0.52,1.08)	0.91 (0.69,1.21)	1.28 (0.80,2.06)	Semaglutide _SC	1.12 (0.70,1.78)	1.15 (0.62,2.15)	0.27 (0.21,0.34)
0.57 (0.32,1.02)	0.67 (0.40,1.13)	0.82 (0.51,1.29)	1.15 (0.63,2.09)	0.90 (0.56,1.43)	Semaglutide_ oral	1.03 (0.50,2.14)	0.24 (0.16,0.36)
0.55 (0.28,1.10)	0.65 (0.33,1.26)	0.79 (0.42,1.48)	1.11 (0.54,2.29)	0.87 (0.47,1.62)	0.97 (0.47,2.00)	Tirzepatide	0.23 (0.13,0.42)
2.39 (1.57,3.66)	2.82 (2.06,3.85)	3.43 (2.74,4.30)	4.82 (3.16,7.33)	3.76 (2.97,4.78)	4.21 (2.75,6.44)	4.34 (2.40,7.86)	Aplacebo

ตารางที่ 16 League table แสดงการเกิดอาเจียน (Vomiting events) ที่ระยะเวลาสิ้นสุดการศึกษา

ตอนที่ 8 การประเมินคุณภาพของหลักฐาน

การประเมินคุณภาพของหลักฐานโดยใช้ GRADE (Grading of Recommendation Assessments, Development, and Evaluation) ผ่านโปรแกรมในเว็บ CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis) โดยประเมินผลการศึกษาคือสัดส่วนผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้อย่างน้อยร้อยละ 5 และ 10 และร้อยละของน้ำหนักตัวที่ลดลงดังที่แสดงในตารางที่ 17 โดยในช่วง 24 ถึง 52 สัปดาห์ มีหลักฐานคุณภาพสูงที่ชี้ให้เห็นว่า GLP-1 agonists ทั้งหมด (ทั้ง Semaglutide ชนิดฉีดใต้ผิวหนังและชนิดรับประทาน รวมถึง Tirzepatide ชนิดฉีดใต้ผิวหนัง) มีความสัมพันธ์กับ RR ที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในการลดน้ำหนักอย่างน้อย 5% เมื่อเทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตาม หลักฐานในการลดน้ำหนักอย่างน้อย 5% และ 10% ในระยะเวลามากกว่า 52 สัปดาห์เป็นหลักฐานที่มีคุณภาพต่ำ และแสดงตามสีในตาราง league table ดังตารางที่ 7-8

พหุบัณฑิต ชีวะ

Pharmacological Intervention	≥5% weight loss	≥10% weight loss	% Body weight change
12-24 weeks			
Dulaglutide-placebo	Low	NA	Moderate
Exenatide-placebo	Low	Moderate	High
Lixisenatide-placebo	Low	NA	High
Liraglutide-placebo	Low	Low	Moderate
Semaglutide(SC)-placebo	Low	Low	Moderate
Semaglutide(oral)-placebo	NA	NA	Low
Tirzepatide-placebo	NA	NA	NA
Semaglutide(SC)-Semaglutide(oral)	NA	NA	Low
Semaglutide(SC)-Tirzepatide	NA	NA	NA
>24-52 weeks			
Dulaglutide-placebo	Moderate	Low	High
Exenatide-placebo	Moderate	NA	High
Lixisenatide-placebo	NA	NA	Low
Liraglutide-placebo	Low	Moderate	High
Semaglutide(SC)-placebo	High	High	Moderate
Semaglutide(oral)-placebo	High	Low	Moderate
Tirzepatide-placebo	High	High	High
Semaglutide(SC)-Semaglutide(oral)	Moderate	Low	High
Semaglutide(SC)-Tirzepatide	Moderate	Low	High
>52 weeks			
Dulaglutide-placebo	NA	NA	NA
Exenatide-placebo	Low	Low	High
Lixisenatide-placebo	Low	NA	Moderate
Liraglutide-placebo	Low	Low	High
Semaglutide(SC)-placebo	Low	Low	High
Semaglutide(oral)-placebo	NA	Low	High
Tirzepatide-placebo	Low	Low	High
Semaglutide(SC)-Semaglutide(oral)	NA	Low	Moderate
Semaglutide(SC)-Tirzepatide	Low	Low	Moderate

ตารางที่ 17 แสดงผลการประเมิน Grading of Recommendation Assessments, Development, and Evaluation (GRADE)

ตอนที่ 9 การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายของผลลัพธ์อื่นๆ ได้แก่ ดัชนีมวลกาย(Body mass index), เส้นรอบเอว (waist circumference) และ อัตราส่วนเอวต่อสะโพก (waist-hip ratio)

ในส่วนของการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายในส่วนของดัชนีมวลกาย(Body mass index) (รายงานเป็น kg/m²) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกที่ 12-24 สัปดาห์พบว่า Exenatide , Liraglutide และ Semaglutide_SC ลดดัชนีมวลกายได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ Semaglutide_SC ลดได้มากที่สุดเมื่อเทียบกับ GLP-1 agonists ตัวอื่นๆ (MD -1.44 ;95%CI :-2.00,-0.88) เมื่อใช้ยาที่ระยะเวลาเพิ่มขึ้นที่มากกว่า 24-52 สัปดาห์พบว่า GLP-1 agonists ส่วนมากลดดัชนีมวลกายได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ Tirzepatide ลดดัชนีมวลกายได้มากที่สุด (MD -3.58;95%CI : -4.68,-2.47) ตามมาด้วย Semaglutide_SC (MD -1.65;95%CI : -2.25,-1.06) เมื่อใช้ยานานขึ้นที่ระยะเวลานานมากกว่า 52 สัปดาห์ พบว่า GLP-1 agonists ทุกตัวลดดัชนีมวลกายได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย Semaglutide_SC ลดดัชนีมวลกายได้มากที่สุด (MD -4.71;95%CI : -5.37,-4.04) ตามด้วย Semaglutide_oral (MD -4.70 ;95%CI :-5.52,-3.88) ดังแสดงใน League table ตามตารางที่ 18

A: 12-24 สัปดาห์						
Dulaglutide	-0.81 (-1.50,-0.12)	-0.40 (-0.73,-0.08)	-0.93 (-1.18,-0.68)	0.51 (-0.05,1.07)		
0.81 (0.12,1.50)	Exenatide	0.41 (-0.22,1.03)	-0.12 (-0.81,0.57)	1.32 (0.92,1.72)		
0.40 (0.08,0.73)	-0.41 (-1.03,0.22)	Liraglutide	-0.53 (-0.87,-0.19)	0.91 (0.44,1.39)		
0.93 (0.68,1.18)	0.12 (-0.57,0.81)	0.53 (0.19,0.87)	Semaglutide_SC	1.44 (0.88,2.00)		
-0.51 (-1.07,0.05)	-1.32 (-1.72,-0.92)	-0.91 (-1.39,-0.44)	-1.44 (-2.00,-0.88)	Aplacebo		
B: มากกว่า 24 -52 สัปดาห์						
Dulaglutide	-0.42 (-2.17,1.33)	-0.13 (-1.33,1.07)	-1.00 (-2.03,0.03)	-0.50 (-1.85,0.86)	-2.92 (-4.55,-1.29)	0.65 (-0.54,1.84)
0.42 (-1.33,2.17)	Exenatide	0.29 (-1.08,1.66)	-0.58 (-2.00,0.83)	-0.08 (-1.55,1.39)	-2.50 (-4.21,-0.80)	1.07 (-0.22,2.37)
0.13 (-1.07,1.33)	-0.29 (-1.66,1.08)	Liraglutide	-0.87 (-1.48,-0.26)	-0.37 (-1.14,0.41)	-2.79 (-4.01,-1.58)	0.78 (0.28,1.29)
1.00 (-0.03,2.03)	0.58 (-0.83,2.00)	0.87 (0.26,1.48)	Semaglutide_SC	0.50 (-0.38,1.38)	-1.92 (-3.18,-0.66)	1.65 (1.06,2.25)
0.50 (-0.86,1.85)	0.08 (-1.39,1.55)	0.37 (-0.41,1.14)	-0.50 (-1.38,0.38)	Semaglutide_oral	-2.42 (-3.73,-1.11)	1.15 (0.45,1.85)
2.92 (1.29,4.55)	2.50 (0.80,4.21)	2.79 (1.58,4.01)	1.92 (0.66,3.18)	2.42 (1.11,3.73)	Tirzepatide	3.58 (2.47,4.68)
-0.65 (-1.84,0.54)	-1.07 (-2.37,0.22)	-0.78 (-1.29,-0.28)	-1.65 (-2.25,-1.06)	-1.15 (-1.85,-0.45)	-3.58 (-4.68,-2.47)	Aplacebo

C: มากกว่า52 สัปดาห์					
Exenatide	1.58 (0.58,2.57)	-1.40 (-2.07,-0.73)	-1.39 (-2.64,-0.14)	-0.54 (-1.76,0.68)	3.31 (2.37,4.25)
-1.58 (-2.57,-0.58)	Liraglutide	-2.98 (-3.72,-2.24)	-2.97 (-3.85,-2.08)	-2.12 (-2.96,-1.28)	1.73 (1.41,2.05)
1.40 (0.73,2.07)	2.98 (2.24,3.72)	Semaglutide_SC	0.01 (-1.05,1.07)	0.86 (-0.16,1.88)	4.71 (4.04,5.37)
1.39 (0.14,2.64)	2.97 (2.08,3.85)	-0.01 (-1.07,1.05)	Semaglutide_or al	0.85 (-0.28,1.98)	4.70 (3.88,5.52)
0.54 (-0.68,1.76)	2.12 (1.28,2.96)	-0.86 (-1.88,0.16)	-0.85 (-1.98,0.28)	Tirzepatide	3.85 (3.07,4.63)
-3.31 (-4.25,-2.37)	-1.73 (-2.05,-1.41)	-4.71 (-5.37,-4.04)	-4.70 (-5.52,-3.88)	-3.85 (-4.63,-3.07)	Aplacebo

ตารางที่ 18 แสดง Legue table ของการวิเคราะห์ NMA ดัชนีมวลกายที่ลดลง

การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายของตัวชี้วัดเส้นรอบเอว (Waist circumference) (รายงานเป็นเซนติเมตร(cm)ของเส้นรอบเอวที่ลดลง) ในช่วงเวลาที่ 12-24 สัปดาห์พบว่ามีเพียง Semaglutide_SC ที่ลดเส้นรอบเอวได้แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD -9.30 ; 95%CI: -14.61,-3.99) เมื่อใช้ยาที่ระยะเวลานานขึ้นที่มากกว่า 24-52 สัปดาห์พบว่า มี Liraglutide , Semaglutide_SC และ Tirzepatide ลดเส้นรอบเอวได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย Tirzepatide ลดเส้นรอบเอวได้มากที่สุด (MD-9.67 ;95%CI -14.24,-5.10) และเมื่อใช้ยานานกว่า 52 สัปดาห์พบว่า GLP-1 agonists ทุกตัวลดเส้นรอบเอวได้มากขึ้นและมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย Tirzepatide ลดเส้นรอบเอวได้มากที่สุด (MD -12.74 ;95%CI :-16.57,-8.90)

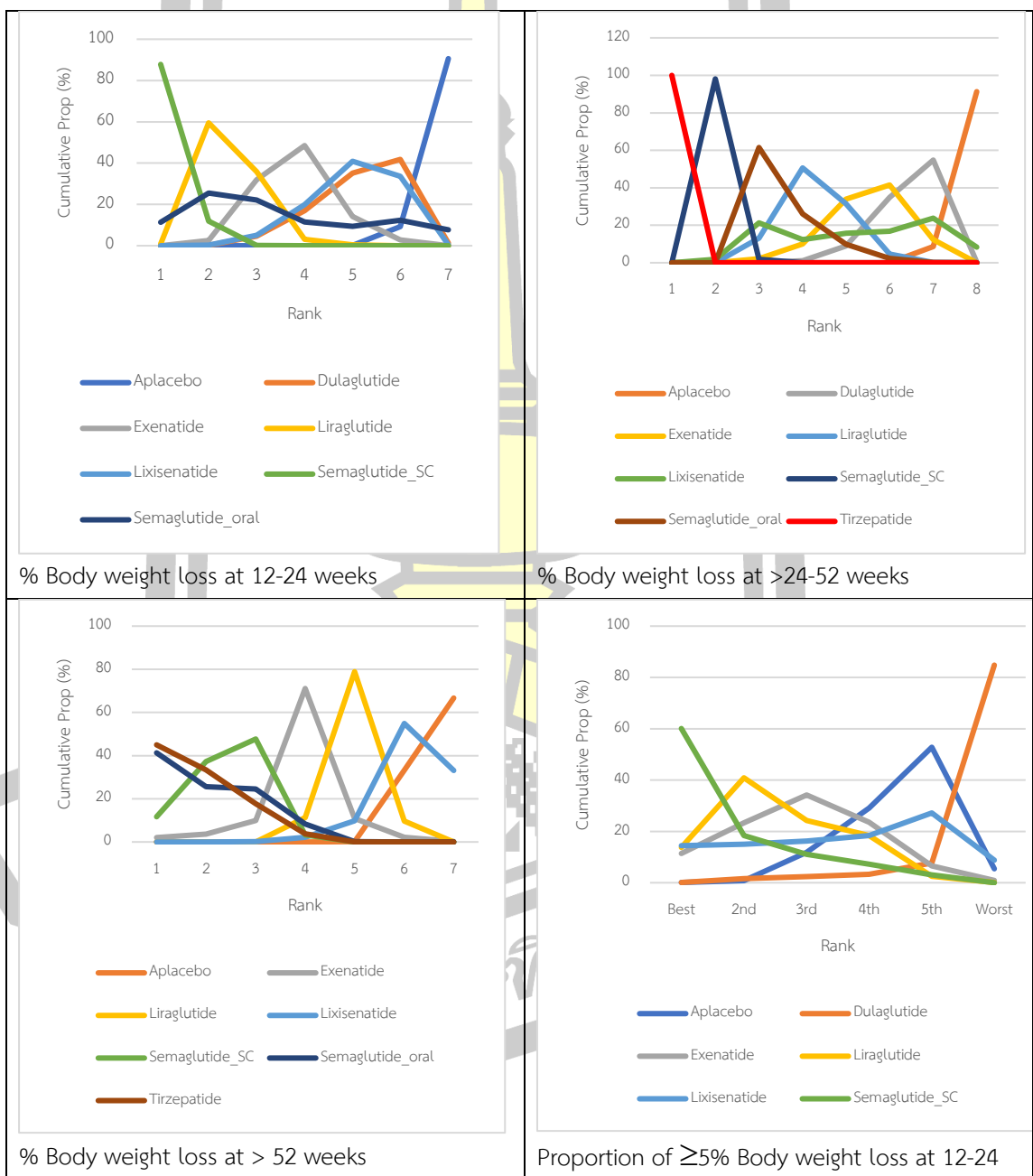
พหุ ประเด็น โท ชีเว

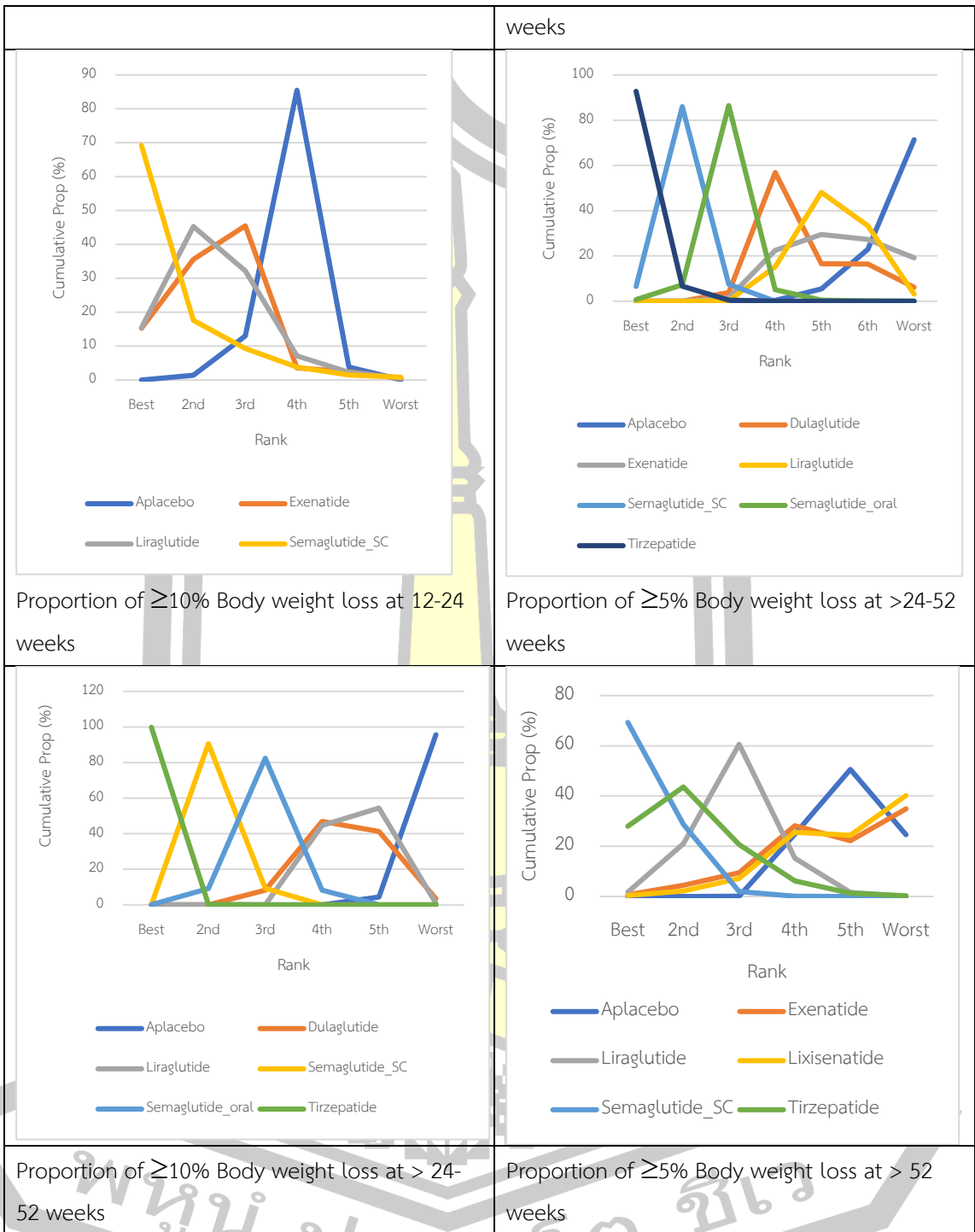
A: 12-24 สัปดาห์						
Exenatide	-0.44 (-2.92,2.03)	-7.94 (-13.48,-2.40)	0.96 (-2.18,4.09)	1.36 (-0.21,2.92)		
0.44 (-2.03,2.92)	Liraglutide	-7.50 (-13.15,-1.85)	1.40 (-1.92,4.72)	1.80 (-0.12,3.71)		
7.94 (2.40,13.48)	7.50 (1.85,13.15)	Semaglutide_SC	8.90 (2.93,14.87)	9.30 (3.99,14.61)		
-0.96 (-4.09,2.18)	-1.40 (-4.72,1.92)	-8.90 (-14.87,-2.93)	Semaglutide_oral	0.40 (-2.31,3.11)		
-1.36 (-2.92,0.21)	-1.80 (-3.71,0.12)	-9.30 (-14.61,-3.99)	-0.40 (-3.11,2.31)	Aplacebo		
B: มากกว่า 24 -52 สัปดาห์						
Dulaglutide	-0.14 (-4.21,3.92)	-0.32 (-3.72,3.07)	-2.10 (-5.10,0.89)	-0.02 (-4.57,4.53)	-7.59 (-10.71,-4.48)	2.08 (-1.26,5.42)
0.14 (-3.92,4.21)	Exenatide	-0.18 (-2.97,2.61)	-1.96 (-4.71,0.79)	0.12 (-3.73,3.97)	-7.45 (-12.57,-2.33)	2.22 (-0.08,4.52)
0.32 (-3.07,3.72)	0.18 (-2.61,2.97)	Liraglutide	-1.78 (-3.37,-0.18)	0.30 (-3.14,3.74)	-7.27 (-11.88,-2.66)	2.40 (0.88,3.93)
2.10 (-0.89,5.10)	1.96 (-0.79,4.71)	1.78 (0.18,3.37)	Semaglutide_SC	2.08 (-1.34,5.50)	-5.49 (-9.81,-1.17)	4.18 (2.70,5.66)
0.02 (-4.53,4.57)	-0.12 (-3.97,3.73)	-0.30 (-3.74,3.14)	-2.08 (-5.50,1.34)	Semaglutide_oral	-7.57 (-13.08,-2.06)	2.10 (-0.98,5.18)
7.59 (4.48,10.71)	7.45 (2.33,12.57)	7.27 (2.66,11.88)	5.49 (1.17,9.81)	7.57 (2.06,13.08)	Tirzepatide	9.67 (5.10,14.24)
-2.08 (-5.42,1.26)	-2.22 (-4.52,0.08)	-2.40 (-3.93,-0.88)	-4.18 (-5.66,-2.70)	-2.10 (-5.18,0.98)	-9.67 (-14.24,-5.10)	Aplacebo
C: มากกว่า 52 สัปดาห์						
Exenatide	1.73 (-2.50,5.95)	-2.91 (-6.52,0.70)	-4.83 (-10.40,0.75)	-7.56 (-13.11,-2.01)	5.17 (1.17,9.18)	
-1.73 (-5.95,2.50)	Liraglutide	-4.64 (-6.86,-2.41)	-6.55 (-10.73,-2.37)	-9.29 (-13.43,-5.15)	3.45 (1.90,5.00)	
2.91 (-0.70,6.52)	4.64 (2.41,6.86)	Semaglutide_SC	-1.91 (-6.18,2.35)	-4.65 (-8.88,-0.42)	8.09 (6.31,9.86)	
4.83 (-0.75,10.40)	6.55 (2.37,10.73)	1.91 (-2.35,6.18)	Semaglutide_oral	-2.74 (-8.19,2.72)	10.00 (6.12,13.88)	
7.56 (2.01,13.11)	9.29 (5.15,13.43)	4.65 (0.42,8.88)	2.74 (-2.72,8.19)	Tirzepatide	12.74 (8.90,16.57)	
-5.17 (-9.18,-1.17)	-3.45 (-5.00,-1.90)	-8.09 (-9.86,-6.31)	-10.00 (-13.88,-6.12)	-12.74 (-16.57,-8.90)	Aplacebo	

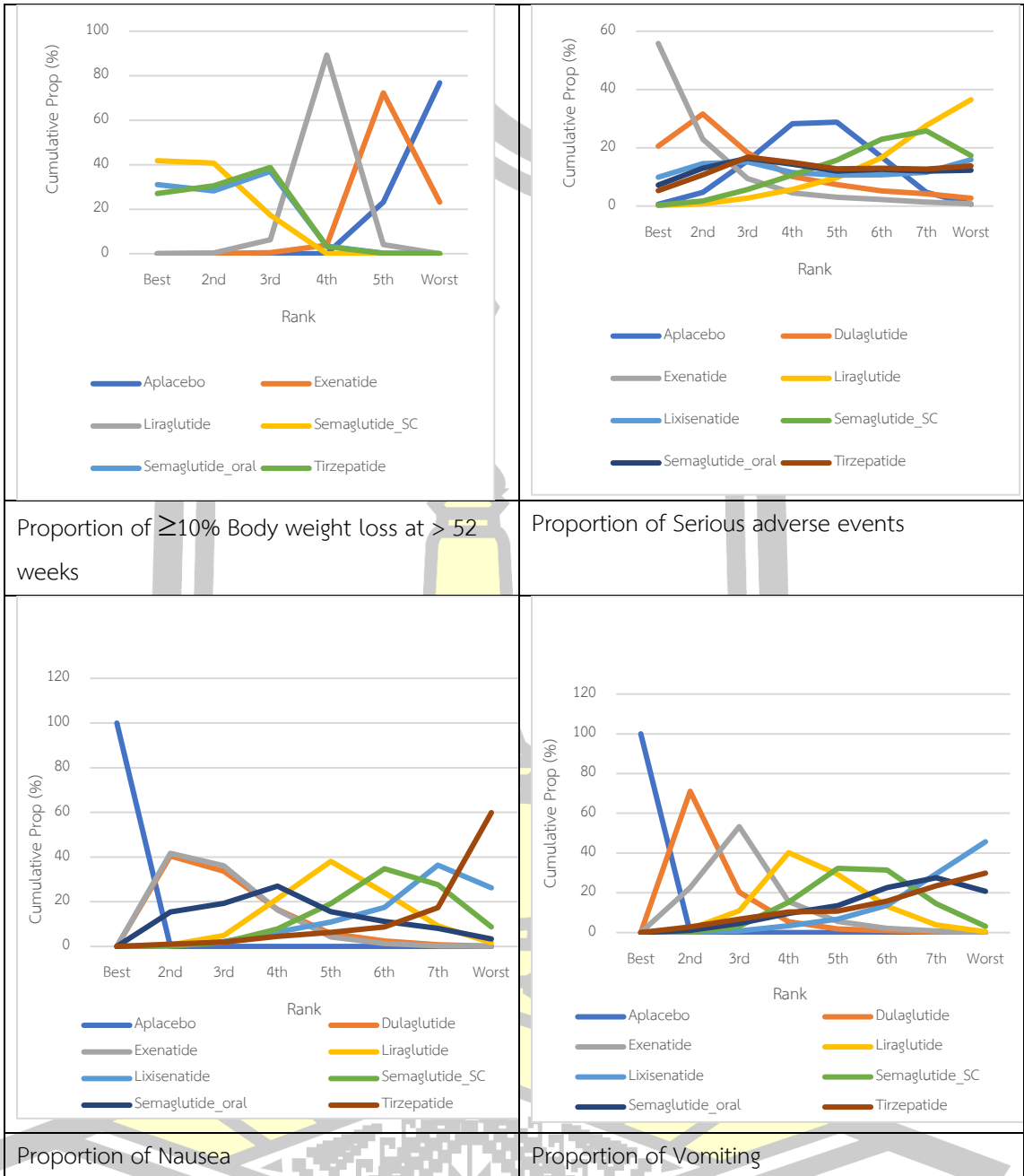
ตารางที่ 19 Legue table ของการวิเคราะห์ NMA ดัชนีเส้นรอบเอวที่ลดลง

จากผลการศึกษาหลัก (Primary outcome) คือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้อย่างน้อยร้อยละ 5 และร้อยละ 10 และร้อยละของน้ำหนักตัวที่ลดลง (% Body weight change) เมื่อนำมาเรียงลำดับของยาในกลุ่ม GLP-1 agonists ที่ดีที่สุดในแต่ละผลการศึกษา ตาม cumulative Probability จาก SUCRA ดังแสดงใน Rankogram ได้ตามรูปภาพที่ 17 และเรียงลำดับยาที่ดีที่สุดในแต่ละด้าน 3 อันดับแรกตาม SUCRA ได้ตามตารางที่ 20 โดยสรุปเมื่อพิจารณาที่ระยะเวลาการใช้นานกว่า 24 สัปดาห์-52 สัปดาห์ จะเห็นได้ว่า Tirzepatide มีแนวโน้มลดน้ำหนักตัวได้ดีกว่า GLP-1 agonists อื่นๆ ทั้งในแง่ของผลลัพธ์สัดส่วนของผู้ที่ลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่าร้อยละ 5 และ 10 ร้อย

ละของน้ำหนักตัวที่ลดลง และดัชนีมวลกายที่ลดลง ทั้งในประชากรทั้งหมด และเฉพาะในกลุ่มประชากรที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 โดยมีแนวโน้มลดน้ำหนักตัวได้มากขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยา แต่ก็มีแนวโน้มที่จะเกิดอาการข้างเคียงเรื่องคลื่นไส้มากกว่ายาอื่นๆ และ Semaglutide ในรูปแบบฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังจะเป็นยาในกลุ่ม GLP-1 agonists ที่ลดน้ำหนักตัวได้ดีน่าจะเป็นอีกทางเลือกในการใช้เพื่อลดน้ำหนักตัว โดยในขนาดยา 2.4 mg ต่อสัปดาห์(ขนาดสูงกว่าเพื่อใช้รักษาเบาหวาน) มีแนวโน้มลดน้ำหนักตัวลงได้ดีกว่าในขนาดมาตรฐาน







ภาพที่ 17 แสดง Rankogram ของผลการรักษาในแต่ละช่วงเวลา



ผลลัพธ์	ลำดับที่ 1	%SUCRA	ลำดับที่ 2	%SUCRA	ลำดับที่ 3	%SUCRA
≥5% at 12-24 wk	Semaglutide_SC	60.1	Liraglutide	40.9	Exenatide	34.2
≥10% at 12-24 wk	Semaglutide_SC	69.2	Liraglutide	45.3	Exenatide	45.5
≥5% at >24-52 wk	Tirzepatide	92.8	Semaglutide_SC	86.5	Semaglutide_oral	86.0
≥10% at >24-52 wk	Tirzepatide	99.8	Semaglutide_SC	90.6	Semaglutide_oral	82.4
≥5% at >52 wk **	Semaglutide_SC	69.3	Tirzepatide	43.6	Liraglutide	60.6
≥10% at >52 wk **	Semaglutide_SC	41.8	Tirzepatide	30.6	Semaglutide_oral	37.0
%BW loss at 12-24 wk **	Semaglutide_SC	87.8	Liraglutide	59.5	Semaglutide_oral	22.2
%BW loss at >24-52 wk **	Tirzepatide	100.0	Semaglutide_SC	98.2	Semaglutide_oral	61.6
%BW loss at >52 wk	Tirzepatide	45.0	Semaglutide_SC	37.3	Semaglutide_oral	24.6
SAEs **	Exenatide	55.8	Dulaglutide	31.6	Tirzepatide	16.8
Nausea	Placebo	100.0	Exenatide	41.7	Dulaglutide	33.7
Vomiting	Placebo	100.0	Dulaglutide	71.1	Exenatide	53.3

ตารางที่ 20 แสดงลำดับและ %SUCRA ของ GLP-1 agonists เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก



บทที่ 5

สรุปผล อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

ตอนที่ 1 สรุปผลการศึกษา

จากผลการศึกษาหลักพบว่ายาในกลุ่ม GLP-1 agonists นั้นสามารถลดน้ำหนักตัวได้มากกว่ายาหลอก แต่ในช่วงระยะเวลาตั้งแต่ 12-24 สัปดาห์ พบว่าประสิทธิภาพของยา GLP-1 agonists ยังไม่ชัดเจน และจะดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อระยะเวลาการใช้อย่างมากเกิน 24 สัปดาห์ขึ้นไปและพบว่ายาที่มีแนวโน้มจะมีประสิทธิภาพที่จะลดน้ำหนักตัวได้อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (ลดน้ำหนักได้อย่างน้อย ร้อยละ 5 จากน้ำหนักตัวเริ่มต้น) คือยา Tirzapatide , Semaglutide ชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และ Semaglutide ชนิดรับประทานตามลำดับ สำหรับเมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิด 2 พบว่าผลของการศึกษาที่ระยะเวลา มากกว่า 24-52 สัปดาห์ ใกล้เคียงกับกลุ่มประชากรทั้งหมด อาจจะเนื่องด้วยการศึกษาส่วนมากทำในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 สำหรับการประเมินประสิทธิภาพการลดน้ำหนักตัวตามขนาดยา ของยาส่วนมากเมื่อเพิ่มขนาดยาสูงขึ้นจะสามารถลดน้ำหนักตัวได้มากขึ้น และเมื่อพิจารณา Semaglutide พบว่า Semaglutide ชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังลดน้ำหนักได้มากกว่าชนิดรับประทานเล็กน้อย และขนาดยาที่มีแนวโน้มลดน้ำหนักตัวได้ดีของชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังคือ 2.4 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ และชนิดรับประทานคือขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน

สำหรับอาการข้างเคียงยาในกลุ่ม GLP-1 agonists นั้นพบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงไม่แตกต่างจากยาหลอก แต่อาการข้างเคียงทางทางเดินอาหาร ได้แก่อาการคลื่นไส้และอาเจียนพบมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย Tirzapatide พบอาการคลื่นไส้มากที่สุด และ Lixisenatide พบอาการอาเจียนมากที่สุด โดยเมื่อเปรียบเทียบ Semaglutide ในรูปแบบรับประทานและฉีดเข้าใต้ผิวหนังพบอาการข้างเคียงเรื่องคลื่นไส้และอาเจียนไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตอนที่ 2 อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักของยาในกลุ่ม GLP-1 agonists โดยใช้การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (network meta-analysis) และประเมินความน่าเชื่อถือของหลักฐานด้วย GRADE ซึ่งได้รวบรวมการทดลองแบบสุ่มและควบคุม (RCTs) ทั้งหมด 120 การทดลอง ที่มีผู้เข้าร่วม 56,124 คน สำหรับผลลัพธ์หลัก จะศึกษาสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวลงได้อย่างน้อย 5% จากน้ำหนักเริ่มต้น ซึ่งถือว่าการลดน้ำหนักที่มีนัยสำคัญทางคลินิก จากการเปรียบเทียบในแต่ละคู่ พบว่า GLP-1 agonists ทุกตัวสามารถลดน้ำหนักได้มากกว่ายาหลอก จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่า Semaglutide_SC และ Tirzapatide มีประสิทธิภาพมากกว่าในการลดน้ำหนักเมื่อเทียบกับยาตัวอื่นๆ จากการทดลองใน 7 ชนิดของ GLP-1 agonists พบว่า

Liraglutide, Semaglutide_SC, Semaglutide_oral และ Tirzepatide มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักได้อย่างน้อย 5% และ 10% สูงกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในช่วง 24-52 สัปดาห์และมากกว่า 52 สัปดาห์ แต่ไม่ใช่ในช่วง 12-24 สัปดาห์ จึงสามารถสรุปได้ว่าการใช้ GLP-1 agonists ในการลดน้ำหนักจะต้องใช้ระยะเวลาการรักษาต่อเนื่องมากกว่า 6 เดือน

สำหรับการรักษาในช่วง 24-52 สัปดาห์ Tirzepatide มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักอย่างน้อย 5% และ 10% มากกว่ายาอื่นๆ และ Tirzepatide เป็นยาที่ดีที่สุดในการลดน้ำหนัก(ร้อยละ) ในช่วงมากกว่า 24 สัปดาห์ เนื่องจากมีกลไกการออกฤทธิ์เป็นทั้ง agonist ของ GIP และ GLP-1 และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่ยาวนานกว่ายาอื่นๆ(มีครึ่งชีวิตอยู่ที่ประมาณ 5 วัน) และ Semaglutide เป็นยาที่ดีที่สุดอีกตัวในการลดน้ำหนัก ซึ่งน่าจะมาจากการที่ยามีระยะเวลาการออกฤทธิ์ได้นาน (มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 7 วัน) สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง พบว่า GLP-1 agonists ไม่แตกต่างจากยาหลอก อย่างไรก็ตาม Tirzepatide มีอัตราส่วนผู้ป่วยที่มีอาการคลื่นไส้สูงสุด (RR 3.79, 95% CI: 2.37-6.07) เมื่อเทียบกับ GLP-1 agonists อื่นๆ โดยคาดว่าแปรผันตรงกับฤทธิ์ในการลดน้ำหนักตัวได้มากกว่ายาอื่น อาจจะมีการลดการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารทำให้ผู้ที่ใช้ยามี gastric emptying time ที่นานมากขึ้น นอกจากนี้ยังไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง Semaglutide_SC กับ Semaglutide_oral ในด้านอาการคลื่นไส้และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง โดยทั้งคู่มีแนวโน้มเกิดคลื่นไส้และอาเจียนค่อนข้างมาก

การวิเคราะห์กลุ่มย่อยตามขนาดยาและรูปแบบการให้ยาแสดงให้เห็นว่า Tirzepatide โดยเฉพาะในขนาดยาที่สูง เป็น GLP-1 agonist ที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการลดน้ำหนัก ตามมาด้วย Semaglutide โดยเฉพาะในรูปแบบการฉีดใต้ผิวหนังในขนาดสูง แม้ว่าจะพบการเพิ่มขึ้นของการลดน้ำหนักเล็กน้อยในขนาดสูงของ Tirzepatide (10 และ 15 มก. ต่อสัปดาห์) ในช่วงมากกว่า 25 สัปดาห์ ซึ่งบ่งบอกถึงผลลัพธ์สูงสุด แต่ Tirzepatide ยังคงดูลดน้ำหนักตัวได้สูงสุดเมื่อเทียบกับ GLP-1 agonists อื่น ๆ ซึ่งสามารถลดน้ำหนักได้ถึง 12-13% Semaglutide ก็แสดงให้เห็นถึงผลการลดน้ำหนักอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะในขนาดสูงแบบฉีดใต้ผิวหนัง สูตรรับประทานในขนาด 50 มก. ต่อวันยังแสดงให้เห็นถึงการลดน้ำหนักตัวลงได้มาก ซึ่งทำให้เป็นทางเลือกที่ดีสำหรับผู้ป่วยที่ต้องการการบริหารยาในรูปแบบรับประทาน แม้ว่า Liraglutide และ Exenatide จะแสดงผลการลดน้ำหนักในระดับปานกลาง ผลการทดลองของเราแสดงว่า Exenatide นำไปสู่การลดน้ำหนักประมาณ 2% ในช่วงเวลานาน แต่ Exenatide จะไม่สามารถรักษาผลการลดน้ำหนักได้เมื่อเวลาผ่านไป ซึ่งอาจเกิดจากภาวะดื้อยา การพัฒนาภาวะดื้อของ Exenatide อาจเกี่ยวข้องกับการลดลงของตัวรับ GLP-1 หรือการลดความไวของของสัญญาณของตัวรับหลังจากได้รับยาเป็นเวลานาน

โดยหากเปรียบเทียบกับผลการศึกษาในรูปแบบเดียวกันที่มีมาก่อนหน้าผลการศึกษาโดยรวมก็ใกล้เคียงโดยยาที่ดูมีแนวโน้มจะสามารถลดน้ำหนักตัวได้ดีได้แก่ Tirzepatide และ Semaglutide ใน

รูปแบบฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง โดยอาการข้างเคียงที่ควรระวังได้แก่อาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร (298,299)

การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ทางคลินิก สำหรับการลดน้ำหนักได้อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก จะต้องลดน้ำหนักลงได้มากกว่าร้อยละ 5 จากน้ำหนักตัวเริ่มต้น สำหรับการศึกษานี้พบว่ายาในกลุ่ม GLP-1 agonists ที่มีประสิทธิภาพสูงในการใช้เพื่อการลดน้ำหนักตัวในผู้ป่วย โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 นั้นได้แก่ยา Tirzepatide และ Semaglutide ในรูปแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และควรจะมีการใช้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 24 สัปดาห์ขึ้นไป โดยขนาดยาที่แนะนำสำหรับ Tirzepatide นั้น คาดว่า 5,10 และ 15 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์สามารถลดน้ำหนักตัวลงได้ดี แต่สำหรับ Semaglutide ชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังขนาดยา 2.4 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์เป็นขนาดยาที่ดีในการลดน้ำหนักตัว สอดคล้องกับที่มีการจำหน่ายยาในขนาดดังกล่าวในท้องตลาดที่มีข้อบ่งใช้สำหรับการลดน้ำหนักตัวโดยตรง โดยยาในกลุ่ม GLP-1 agonists ที่นำมาใช้ลดน้ำหนักตัวไม่ได้มีอาการข้างเคียงรุนแรงแต่ควรแจ้งผู้ป่วยเรื่องการเฝ้าระวังอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารเช่นอาการคลื่นไส้ และอาเจียนที่เกิดได้มากจากยากลุ่มนี้ และยาในกลุ่ม GLP-1 agonists ในผู้ป่วยเบาหวานนั้นก็สามาถใช้ร่วมกับยากลุ่มอื่นได้อย่างปลอดภัยตามแนวทางการรักษาก่อนการเข้าร่วมกับ ยาในกลุ่ม DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4) inhibitors ที่การใช้ร่วมกันจะไม่ได้ประโยชน์เนื่องจากยาในกลุ่ม DPP-4 inhibitors ฤทธิ์หลักคือเพิ่ม endogenous GLP-1 hormone ซึ่งหากใช้ร่วม GLP-1 agonists ไม่ได้ประโยชน์เพิ่มเติมทางคลินิก

ตอนที่ 3 จุดเด่นและข้อจำกัด

จุดเด่นของการศึกษานี้คือการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (network meta-analysis) ที่ค้นหาที่ครอบคลุมหลายฐานข้อมูล การดึงข้อมูลโดยผู้วิจัยสองคน และการค้นหาข้อมูลอย่างละเอียดเกี่ยวกับยากลุ่ม GLP-1 agonists สำหรับการลดน้ำหนัก โดยการศึกษาส่วนใหญ่ที่รวมอยู่ในงานนี้มีความเสี่ยงต่ออคติต่ำ และหลักฐานส่วนใหญ่ถูกจัดอยู่ในระดับความเชื่อมั่นปานกลางถึงสูงสำหรับผลลัพธ์หลัก การศึกษาของเรามุ่งเน้นไปที่ผลลัพธ์ด้านการลดน้ำหนัก โดยเฉพาะสัดส่วนของผู้ลดน้ำหนักตัวลงได้อย่างน้อย 5% และ 10% รวมถึงเปอร์เซ็นต์การลดน้ำหนัก เราได้รวมผู้เข้าร่วมที่เป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และผู้ที่เป็นโรคอ้วนแต่ไม่เป็นเบาหวาน เพื่อให้การวิเคราะห์ครอบคลุมและสนับสนุนการตัดสินใจในทางคลินิก โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เราได้รวมยากลุ่ม GLP-1 agonists ชนิดใหม่ เช่น Tirzepatide รวมถึงการศึกษายา GLP-1 agonists ในรูปแบบรับประทาน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Semaglutide ชนิดรับประทานในขนาดมาตรฐานและขนาดสูง การศึกษาของเรามุ่งเน้นไปที่ยากลุ่ม GLP-1 agonists ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด โดยยกเว้นยาที่ไม่ได้รับการอนุมัติหรือถูกถอนออกจากตลาดแล้ว นอกจากนี้ การวิเคราะห์ยังรวมเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงและผลข้างเคียงทาง

ระบบทางเดินอาหารอีกด้วย โดยการศึกษาในลักษณะเดียวกันงานอื่นๆ ยังไม่ได้มีลักษณะดังกล่าวตรงกับการศึกษานี้ (298–309)

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ ประการแรก การศึกษาของเรามีลักษณะประชากรที่แตกต่างกันไป บางกลุ่มมีการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย หรือใช้ยารักษาเบาหวานอื่นร่วมด้วย บางการทดลองไม่ได้ให้ข้อมูลที่เพียงพอในการประเมินกระบวนการสุ่มตัวอย่าง การปกปิดการสุ่ม และการปกปิดข้อมูลของผู้วิจัยไว้อย่างแน่นอน นอกจากนี้ ยาบางตัวมีการศึกษาน้อย ดังนั้นผลลัพธ์จึงต้องตีความอย่างระมัดระวังเมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่น ๆ และในกลุ่มย่อย แม้ว่าการศึกษาส่วนใหญ่ที่รวมไว้นี้จะมีคุณภาพสูง แต่การทดลองบางการศึกษาอาจมีความเสี่ยงต่ออคติเพราะใช้การออกแบบแบบเปิดเผยข้อมูล (open-label) และมีแหล่งทุนจากบริษัทยาเป็นต้น

ตอนที่ 4 ข้อเสนอแนะ

สำหรับการศึกษานี้ อาจจะมีข้อจำกัดตามที่ระบุมาข้างต้น อาจจะต้องมีการแยกกลุ่มย่อยเกี่ยวกับกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาอื่นร่วม การได้รับการคุมอาหารของผู้ป่วยในการศึกษาอีกหากมีข้อมูลเพียงพอ และอาจจะเพิ่มเติมผลลัพธ์เช่นสัดส่วนของเส้นรอบเอวและสะโพก (waist-hip ratio) ที่ปัจจุบันยังไม่สามารถวิเคราะห์ได้เพราะงานวิจัยที่นำมารวมนั้นยังไม่ได้มีข้อมูลนี้มากพอ การศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตอาจจะรวบรวมผลด้านอื่นของยาในกลุ่ม GLP-1 agonists นอกจากผลของการลดน้ำหนักตัวเช่นผลในการลดความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ



ตาราง 2 แสดงตัวอย่างการสกัดข้อมูลตัวแปรแบบข้อมูลเชิงปริมาณ (Continuous data) ใน Excel สำหรับนำไปวิเคราะห์โปรแกรมทางสถิติ

study_id	year	Author	Population	Treatment	Dose	Outcome	Measurement time(wk)	duration	n	m	sd

N= จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา

M = mean difference เช่นร้อยละของน้ำหนักตัวที่ลดลง

SD = ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

ตาราง 3 แสดงตัวอย่างการสกัดข้อมูลตัวแปรแบบข้อมูลเชิงกลุ่ม (Discrete data) ใน Excel สำหรับนำไปวิเคราะห์โปรแกรมทางสถิติ

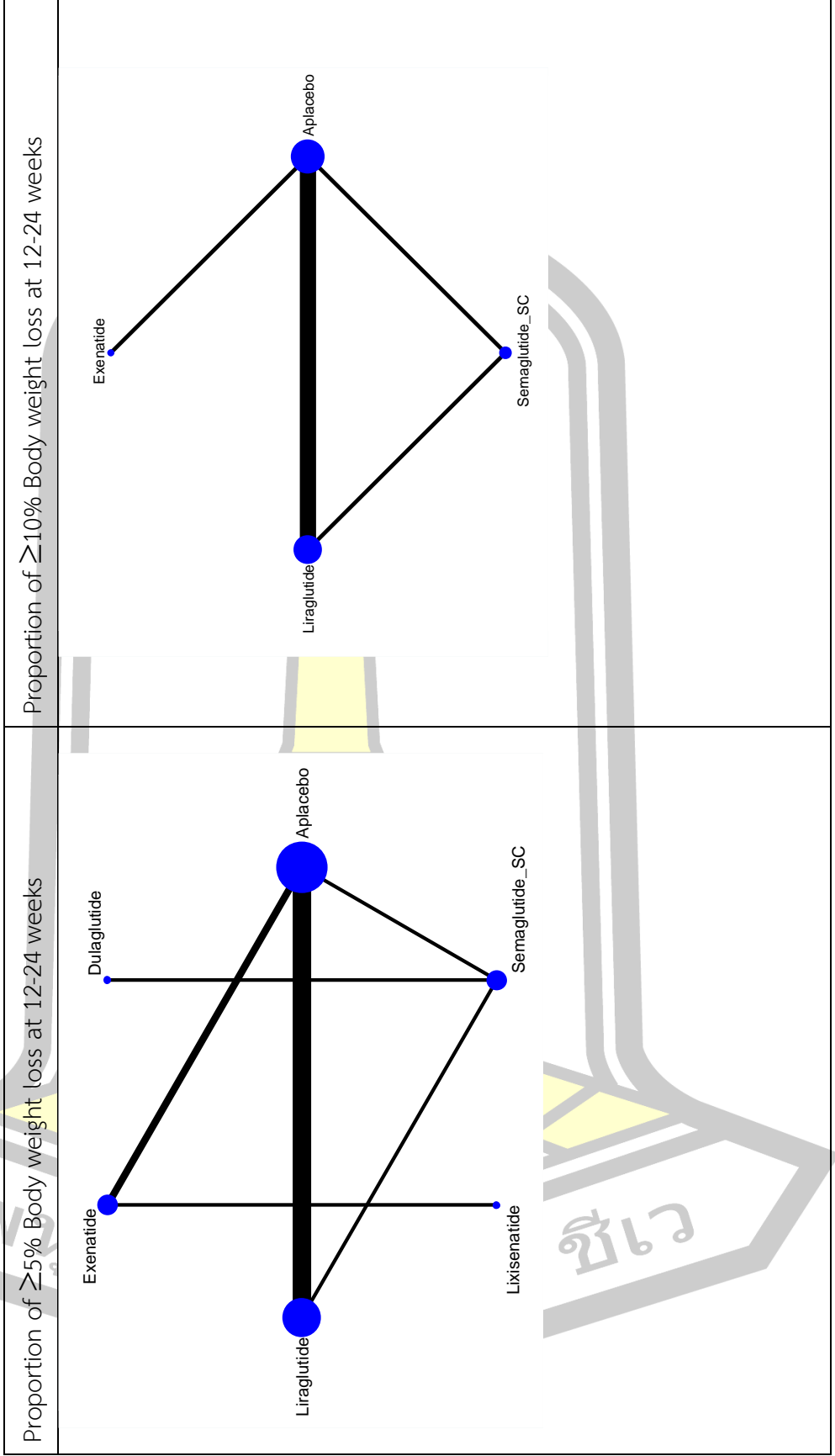
study_id	year	Author	Population	Treatment	Dose	Outcome	Measurement time (wk)	duration	N	R

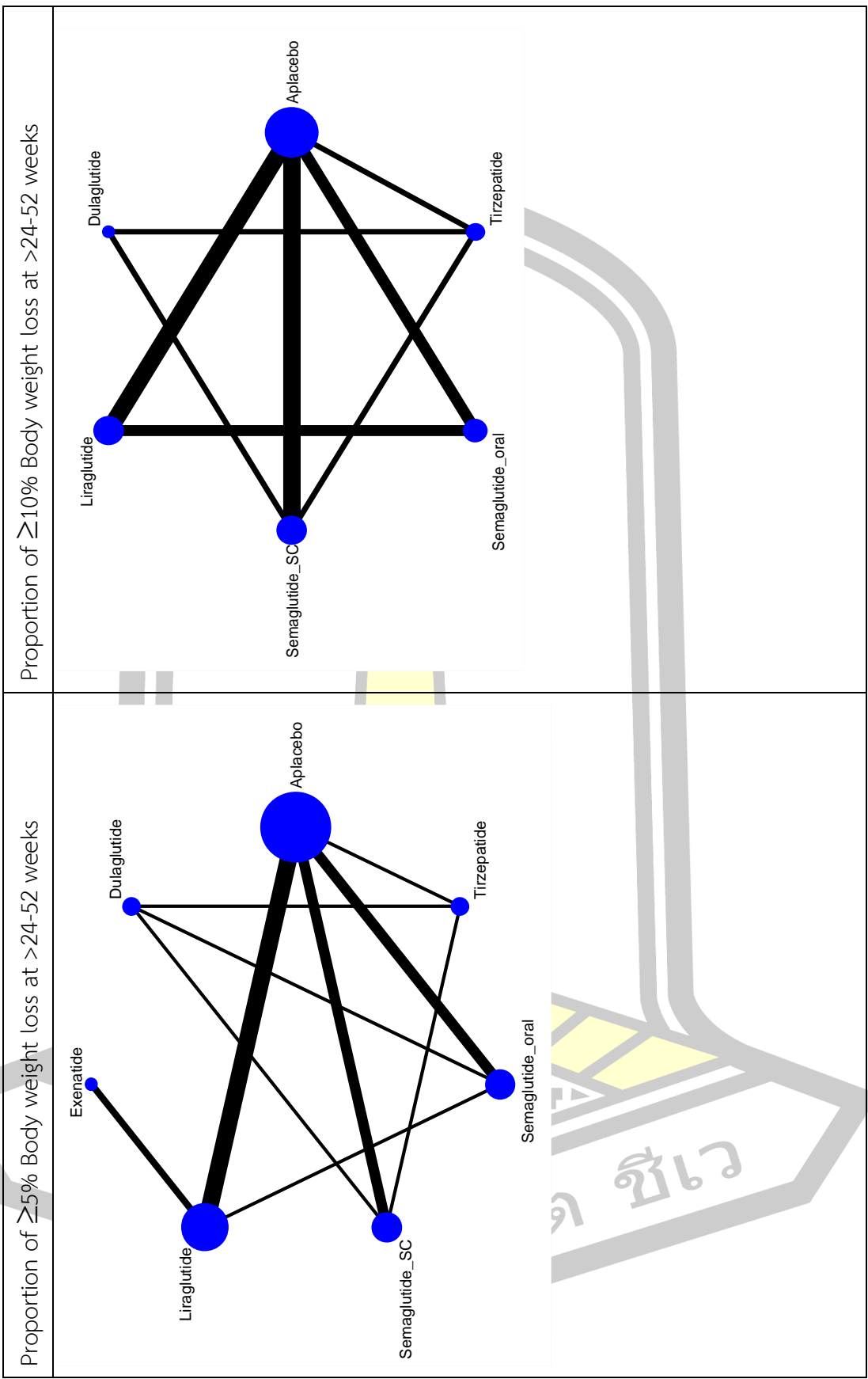
N= จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา

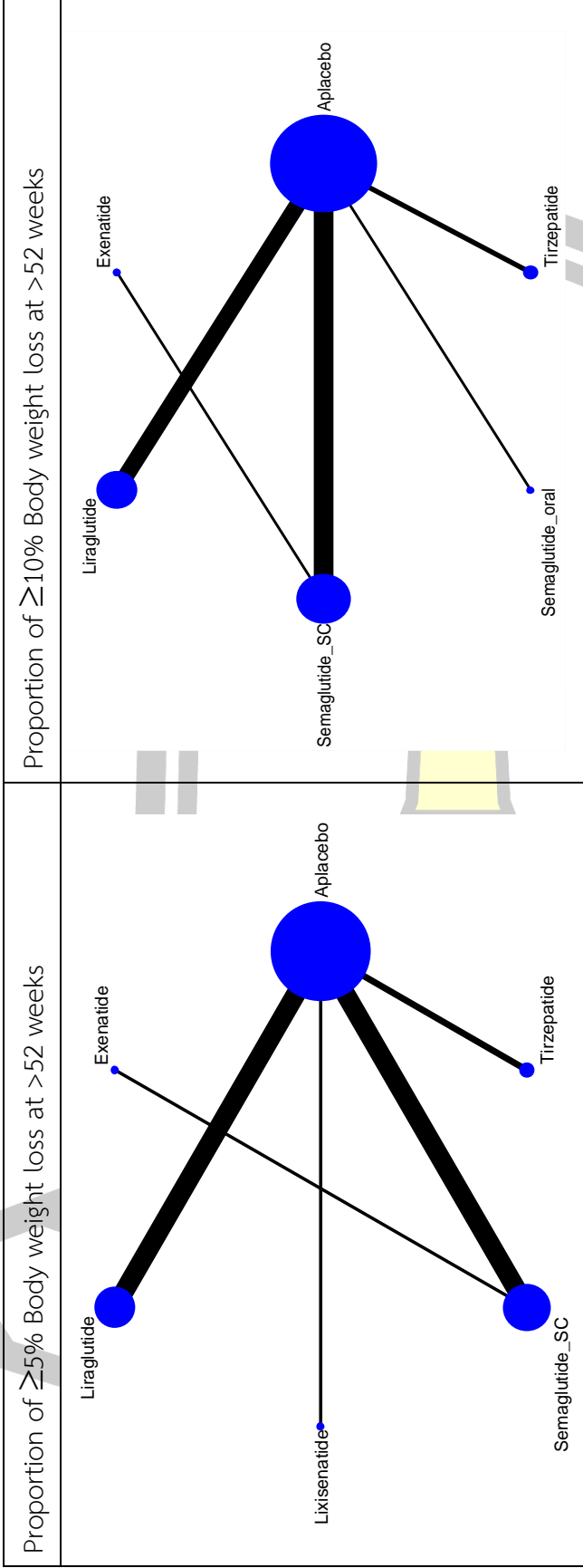
R= จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษา ที่เกิดเหตุการณ์ เช่นจำนวนของผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักตัวได้มากกว่าร้อยละ 5

2. Network plots

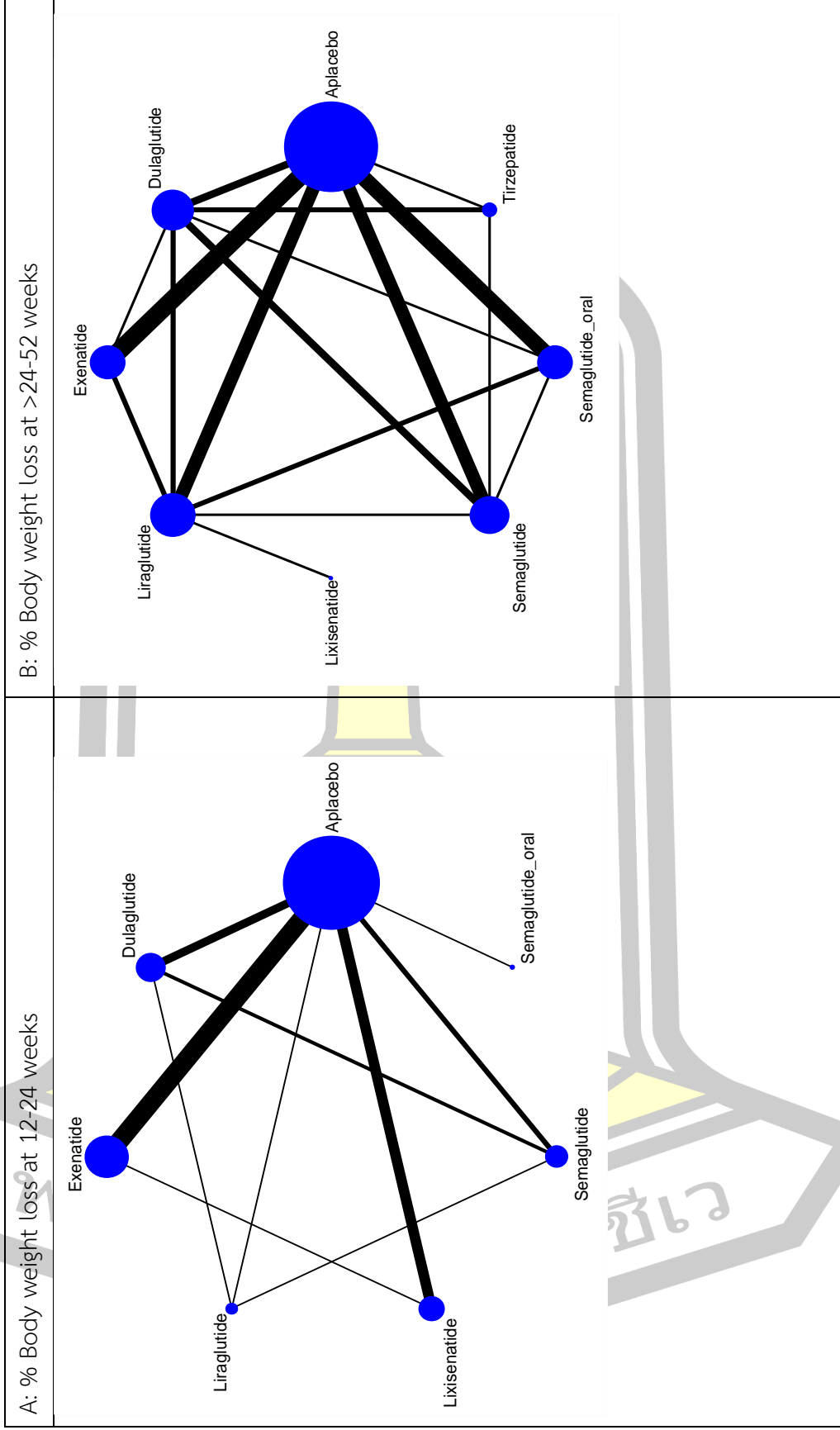
1. Network plots ของสัดส่วนของผู้ที่ลดน้ำหนักได้มากกว่าร้อยละ 5 และ 10

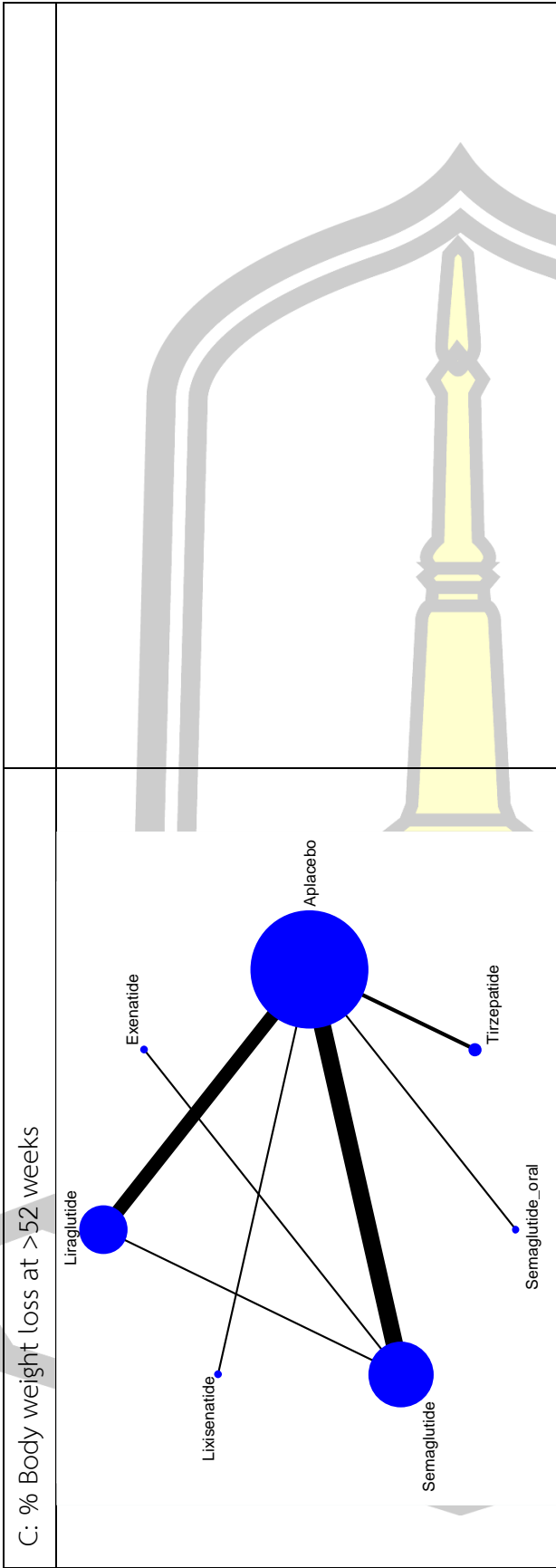




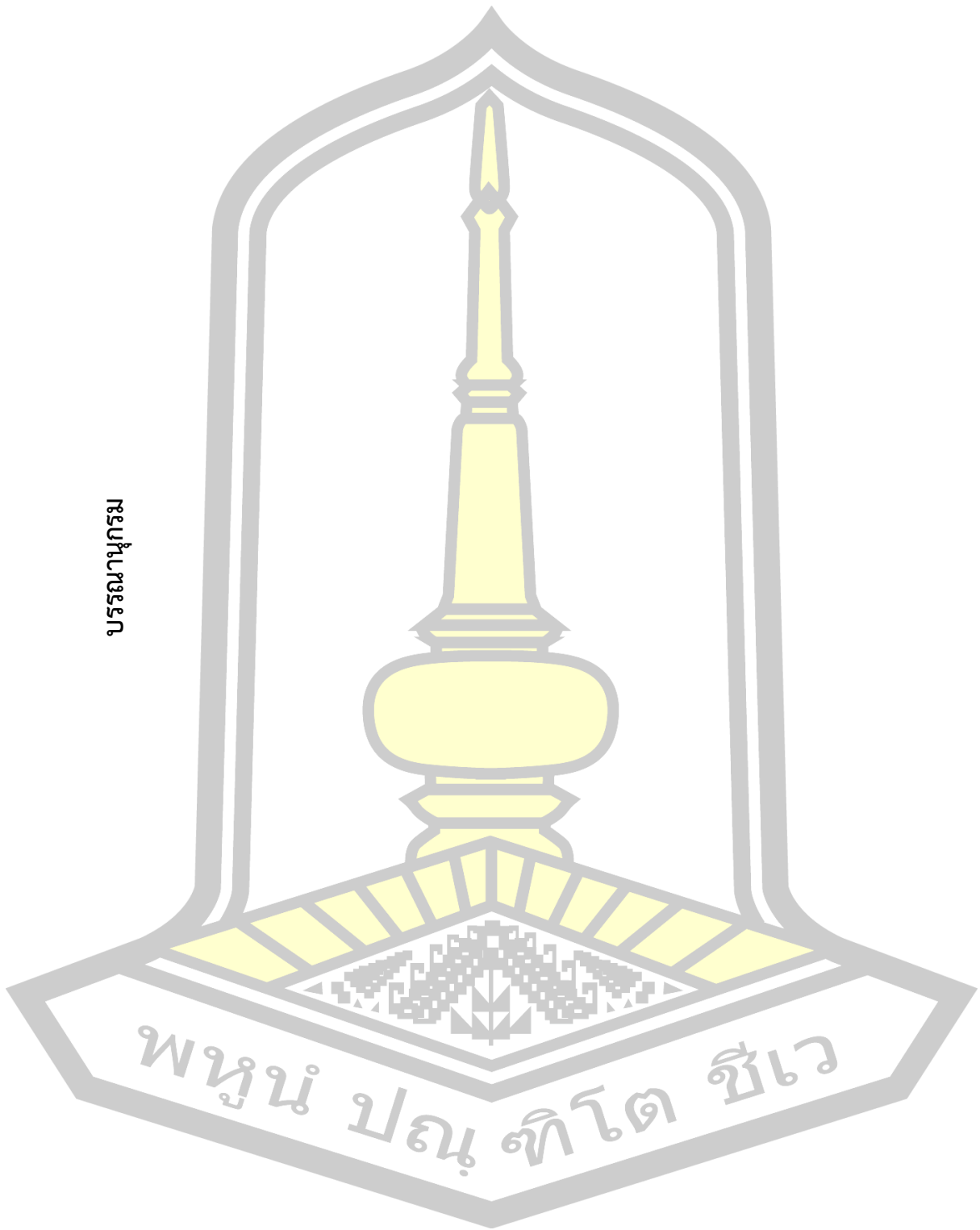


2. Network plots ของร้อยละของน้ำหนักตัวที่ลดลง

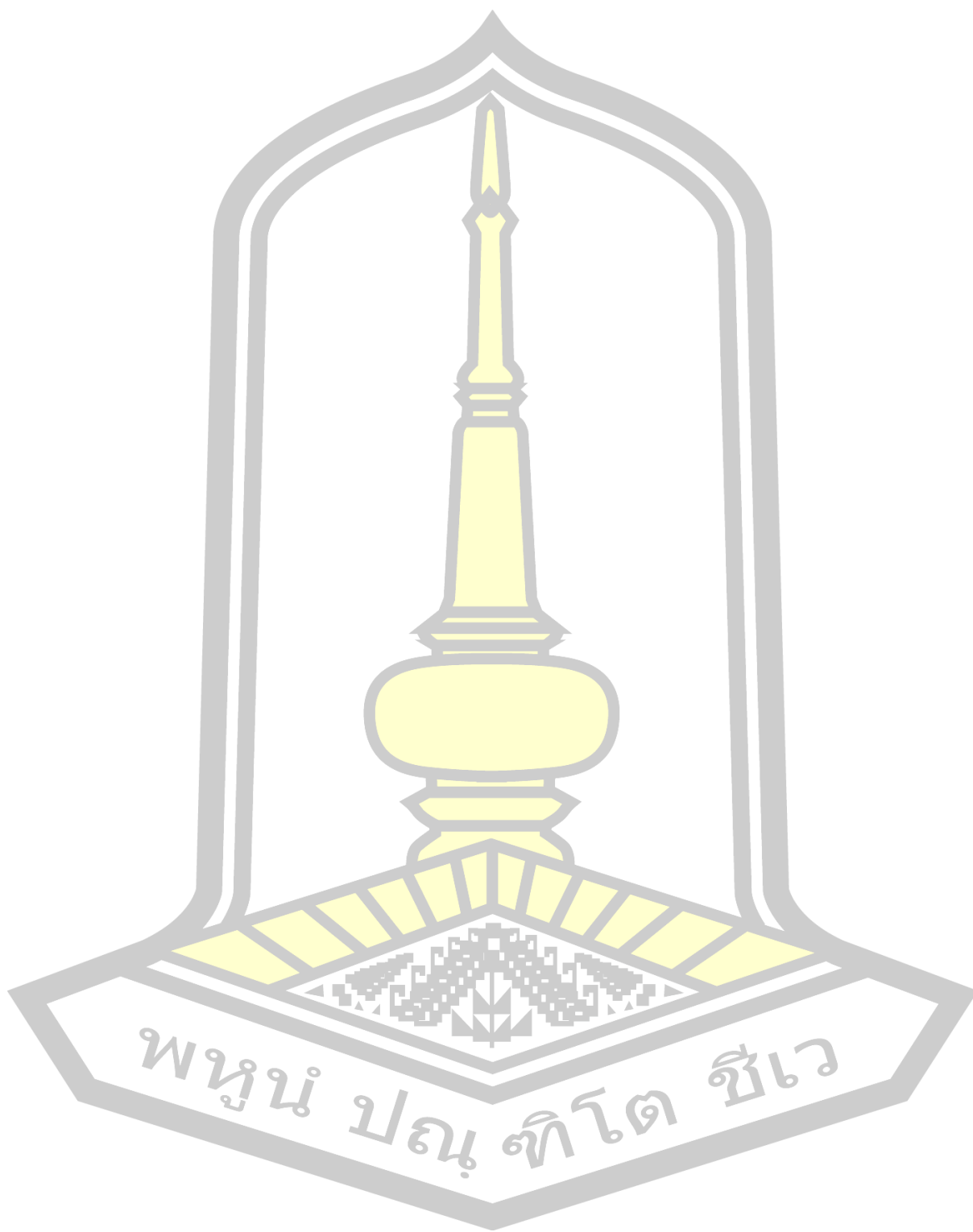




บรรณานุกรม



พหุณํ ปณํ ทิโต ชีเว



พหุณฺ์ ปณฺุ ทิตฺ สวี

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ นางสาวจิราวรรณ เวียงหิรัญย์
วันเกิด 15 ธันวาคม พ.ศ. 2535
สถานที่เกิด เขตป้อมปราบศัตรูพ่าย กรุงเทพมหานคร
สถานที่อยู่ปัจจุบัน บ้านเลขที่8/42 หมู่บ้านดิไอดอล 2 ซอยเพชรเกษม 68 แยก 14 แขวงบาง
แคเหนือ เขตบางแค กทม. 10160
ตำแหน่งหน้าที่การงาน เกสซ์กรวิชาการ
สถานที่ทำงานปัจจุบัน โรงพยาบาลศิริราช ปิยมหาราชการุณย์
เลขที่ 2 ถนนวังหลัง แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร
10700
ประวัติการศึกษา 2560 เกสซ์ศาสตรบัณฑิต(เกียรตินิยมอันดับ1) คณะเกสซ์ศาสตร์
มหาวิทยาลัยมหิดล
2554 มัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนศึกษานารี

พูนุ่ ปณุ่ ทิโต ชีเว

1. สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและดูแลรักษาโรคอ้วน [Internet]. 2010 [cited 2023 Aug 20]. Available from: http://www.imrta.dms.moph.go.th/imrta/images/pdf_cpg/2553/53-4.pdf
2. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, Chandar AK, Pickett-Blakely O, Teigen LM, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. *Gastroenterology*. 2022 Nov 1;163(5):1198–225.
3. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย. โรคเบาหวาน (Diabetes Mellitus). 2014.
4. Wilding JPH. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. Vol. 68, *International Journal of Clinical Practice*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 682–91.
5. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES-2022 THE JOURNAL OF CLINICAL AND APPLIED RESEARCH AND EDUCATION. 2021; Available from: www.copyright.com
6. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. Vol. 27, *Cell Metabolism*. Cell Press; 2018. p. 740–56.
7. Tan HCQ, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 37, *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*. ASEAN Federation of Endocrine Societies; 2022. p. 65–72.
8. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Villegas ECM, et al. PIONEER 1: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Sep 1;42(9):1724–32.
9. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023 Jun;
10. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jul 2;373(1):11–22.

11. Frias JP, Bonora E, Ruiz LN, Li YG, Yu Z, Milicevic Z, et al. Efficacy and safety of dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg versus dulaglutide 1.5 mg in metformin-treated patients with type 2 diabetes in a randomized controlled trial (award-11). *Diabetes Care*. 2021;44(3):765–73.
12. Rodgers M, Migdal AL, Rodríguez TG, Chen ZZ, Nath AK, Gerszten RE, et al. Weight Loss Outcomes Among Early High Responders to Exenatide Treatment: A Randomized, Placebo Controlled Study in Overweight and Obese Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 17;12.
13. Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, Guo H, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(11):1000–7.
14. Alkhezi OS, Alahmed AA, Alfayez OM, Alzuman OA, Almutairi AR, Almohammed OA. Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials. Vol. 24, *Obesity Reviews*. John Wiley and Sons Inc; 2023.
15. U.S. Food & drug administration. <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>. 2023. What is a Serious Adverse Event?
16. Jin X, Qiu T, Li L, Yu R, Chen X, Li C, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. Chinese Academy of Medical Sciences; 2023.
17. Nianogo RA, Arah OA. Forecasting Obesity and Type 2 Diabetes Incidence and Burden: The ViLA-Obesity Simulation Model. *Front Public Health*. 2022 Apr 5;10.
18. Verkouter I, Noordam R, Le Cessie S, Van Dam RM, Lamb HJ, Rosendaal FR, et al. The association between adult weight gain and insulin resistance at middle age: Mediation by visceral fat and liver fat. *J Clin Med*. 2019 Oct 1;8(10).

19. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทยฯ. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2566. 2023 [cited 2023 Aug 22]; Available from: <http://www.thaiendocrine.org/th/wp-content/uploads/2023/08/Thai-DM-CPG-2566.pdf>
20. Samson SL, Garber AJ. Type 2 Diabetes. In: Encyclopedia of Endocrine Diseases. Elsevier; 2018. p. 116–21.
21. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. Vol. 38, Advances in Therapy. Adis; 2021. p. 2821–39.
22. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. Vol. 27, Cell Metabolism. Cell Press; 2018. p. 740–56.
23. Jensterle M, Rizzo M, Haluzik M, Janež A. Efficacy of GLP-1 RA Approved for Weight Management in Patients With or Without Diabetes: A Narrative Review. Vol. 39, Advances in Therapy. Adis; 2022. p. 2452–67.
24. Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM. Semaglutide, a glucagon like peptide-1 receptor agonist with cardiovascular benefits for management of type 2 diabetes. Rev Endocr Metab Disord. 2022 Jun 7;23(3):521–39.
25. Novo Nordisk Inc. PRESCRIBING INFORMATION Ozempic. 2022 [cited 2023 Aug 22]; Available from: <https://www.novo-pi.com/ozempic.pdf>
26. Novo Nordisk Inc. PRESCRIBING INFORMATION Rybelsus. 2023;
27. Sorli C, Harashima S ichi, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, 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 Apr 1;5(4):251–60.
28. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarra A, 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 Apr 1;6(4):275–86.
29. Verma S, Bhatta M, Davies M, Deanfield JE, Garvey WT, Jensen C, et al. Effects of once-weekly semaglutide 2.4 mg on C-reactive protein in adults with

overweight or obesity (STEP 1, 2, and 3): Exploratory analyses of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials [Internet]. 2022.

Available from: www.thelancet.com

30. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. 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 - Journal of the American Medical Association*. 2021 Apr 13;325(14):1414–25.

31. Nicolau J, Pujol A, Tofé S, Bonet A, Gil A. Short term effects of semaglutide on emotional eating and other abnormal eating patterns among subjects living with obesity. *Physiol Behav*. 2022 Dec 1;257.

32. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingway I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Mar 18 [cited 2023 Jul 22];384(11):989–1002. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567185/>

33. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O’Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. 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. In: *JAMA*. American Medical Association; 2022. p. 138–50.

34. Rudofsky G, Catarig AM, Favre L, Grau K, Häfliger S, Thomann R, et al. Real-world use of once-weekly semaglutide in patients with type 2 diabetes: Results from the SURE Switzerland multicentre, prospective, observational study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Aug 1;178.

35. Rajamand Ekberg N, Bodholdt U, Catarig AM, Catrina SB, Grau K, Holmberg CN, et al. Real-world use of once-weekly semaglutide in patients with type 2 diabetes: Results from the SURE Denmark/Sweden multicentre, prospective, observational study. *Prim Care Diabetes*. 2021 Oct 1;15(5):871–8.

36. Gibbons C, Blundell J, Tetens Hoff S, Dahl K, Bauer R, Bækdal T. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite,

control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Feb 1;23(2):581–8.

37. Li J, He K, Ge J, Li C, Jing Z. Efficacy and safety of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist oral semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Feb 1;172.

38. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults with Type 2 Diabetes Uncontrolled with Metformin Alone or with Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2019 Apr 16;321(15):1466–80.

39. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: The PIONEER 2 trial. *Diabetes Care.* 2019 Dec 1;42(12):2272–81.

40. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *The Lancet.* 2019 Jul 6;394(10192):39–50.

41. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, et al. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: The PIONEER 8 trial. *Diabetes Care.* 2019 Dec 1;42(12):2262–71.

42. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jul 1;7(7):515–27.

43. Alhindi Y, Avery A. The efficacy and safety of oral semaglutide for glycaemic management in adults with type 2 diabetes compared to subcutaneous semaglutide, placebo, and other GLP-1 RA comparators: A

systematic review and network meta-analysis. Vol. 28, Contemporary Clinical Trials Communications. Elsevier Inc.; 2022.

44. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2015 Aug 18;314(7):687–99.
45. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JGG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2014 Oct 11;384(9951):1349–57.
46. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jul 21;387(3):205–16.
47. Guo X, Zhou Z, Lyu X, Xu H, Zhu H, Pan H, et al. The Antiobesity Effect and Safety of GLP-1 Receptor Agonist in Overweight/Obese Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormone and Metabolic Research*. 2022 Jul 1;54(7):458–71.
48. Iqbal J, Wu HX, Hu N, Zhou YH, Li L, Xiao F, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight in adults with obesity without diabetes mellitus—a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Obesity Reviews*. 2022 Jun 1;23(6).
49. Liu Y, Ruan B, Jiang H, Le S, Liu Y, Ao X, et al. The Weight-loss Effect of GLP-1RAs Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Non-diabetic Individuals with Overweight or Obesity: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2023 Sep 1;118(3):614–26.
50. Vosoughi K, Salman Roghani R, Camilleri M. Effects of GLP-1 agonists on proportion of weight loss in obesity with or without diabetes: Systematic review and meta-analysis. Vol. 35, *Obesity Medicine*. Elsevier Ltd; 2022.

51. Yeh TL, Tsai MC, Tsai WH, Tu YK, Chien KL. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on glycemic control, and weight reduction in adults: A multivariate meta-analysis. *PLoS One*. 2023 Jan 1;18(1 January).
52. Ahn E, Kang H. Introduction to systematic review and meta-analysis. *Korean J Anesthesiol*. 2018 Apr 2;71(2):103–12.
53. Uman LS. INFORMATION MANAGEMENT FOR THE BUSY PRACTITIONER Systematic Reviews and Meta-Analyses Information Management for the Busy Practitioner [Internet]. Vol. 20, *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011. Available from: www.cochrane.org
54. Rouse B, Chaimani A, Li T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. *Intern Emerg Med*. 2017 Feb 1;12(1):103–11.
55. Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K. Network meta-analysis- highly attractive but more methodological research is needed. Vol. 9, *BMC Medicine*. 2011.
56. วงศ์ทางประเสริฐ สโนชา ดป. การวิเคราะห์ห่อภิมานเครือข่าย: แนวคิดและการประยุกต์ใช้สำหรับบุคลากรทางการแพทย์. *Rama Med J* [Internet]. 2017 [cited 2023 Sep 9];40:48–58. Available from: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/ramajournal/article/download/72511/78894/257259>
57. Brignardello-Petersen R, Florez ID, Izcovich A, Santesso N, Hazlewood G, Alhazanni W, et al. GRADE approach to drawing conclusions from a network meta-analysis using a minimally contextualised framework. *The BMJ*. 2020 Nov 11;371.
58. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin and a Sulfonylurea [Internet]. Vol. 28, *Diabetes Care*. 2005. Available from: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/28/5/1083/566379/zdc00505001083.pdf>
59. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, Le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with

- type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023 Aug 19;402(10402):613–26.
60. Wharton S, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effect of semaglutide 2.4 mg on control of eating in adults with overweight/obesity: STEP 5. *Obesity*. 2023 Mar 1;31(3):703–15.
61. Wang W, Yan X, Cheng Z, Zhang Q, Wang R, Deng Y, et al. Efficacy and safety of adding once-weekly dulaglutide to basal insulin for inadequately controlled type 2 diabetes in Chinese patients (AWARD-CHN3): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Dec 1;25(12):3690–9.
62. Kimura T, Katakura Y, Shimoda M, Kawasaki F, Yamabe M, Tatsumi F, et al. Comparison of clinical efficacy and safety of weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists dulaglutide and semaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: Randomized, parallel-group, multicentre, open-label trial (COMING study). *Diabetes Obes Metab*. 2023 Dec 1;25(12):3632–47.
63. Yabe D, Kawamori D, Seino Y, Oura T, Takeuchi M. Change in pharmacodynamic variables following once-weekly tirzepatide treatment versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono substudy). *Diabetes Obes Metab*. 2023 Feb 1;25(2):398–406.
64. Iijima T, Shibuya M, Ito Y, Terauchi Y. Effects of switching from liraglutide to semaglutide or dulaglutide in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Diabetes Investig*. 2023 Jun 1;14(6):774–81.
65. Mok J, Adeleke MO, Brown A, Magee CG, Firman C, Makahamadze C, et al. Safety and Efficacy of Liraglutide, 3.0 mg, Once Daily vs Placebo in Patients with Poor Weight Loss Following Metabolic Surgery: The BARI-OPTIMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2023 Oct 11;158(10):1003–11.
66. Takahashi Y, Nomoto H, Yokoyama H, Takano Y, Nagai S, Tsuzuki A, et al. Improvement of glycaemic control and treatment satisfaction by switching from liraglutide or dulaglutide to subcutaneous semaglutide in patients with type 2 diabetes: A multicentre, prospective, randomized, open-label, parallel-

group comparison study (SWITCH-SEMA 1 study). *Diabetes Obes Metab.* 2023 Jun 1;25(6):1503–11.

67. Aroda VR, Aberle J, Bardtrum L, Christiansen E, Knop FK, Gabery S, et al. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial. *The Lancet.* 2023 Aug 26;402(10403):693–704.

68. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2023 Aug 26;402(10403):705–19.

69. Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, Deenadayalan S. Articles Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial [Internet]. Vol. 8, www.thelancet.com/diabetes-endocrinology. 2020. Available from: www.thelancet.com/diabetes-endocrinology

70. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, 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 May 1;7(5):356–67.

71. Zinman B, Hoogwerf BJ, Durá García S, Milton DR, Giaconia JM, Kim DD, et al. The Effect of Adding Exenatide to a Thiazolidinedione in Suboptimally Controlled Type 2 Diabetes A Randomized Trial [Internet]. 2007. Available from: www.annals.org

72. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, et al. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: The PioNEER 8 trial. *Diabetes Care.* 2019 Dec 1;42(12):2262–71.

73. Yu Pan C, Han P, Liu X, Yan S, Feng P, Zhou Z, et al. Lixisenatide treatment improves glycaemic control in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin with or without sulfonylurea: A

randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (GetGoal-M-Asia). *Diabetes Metab Res Rev.* 2014 Nov 1;30(8):726–35.

74. Yang W, Min K, Zhou Z, Li L, Xu XJ, Zhu D, et al. Efficacy and safety of lixisenatide in a predominantly Asian population with type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin: The GetGoal-L-C randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb 1;20(2):335–43.

75. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine.* 2021 Mar 18;384(11):989–1002.

76. Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, Deenadayalan S, Navarria A, Nishijima K, et al. Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 May 1;8(5):377–91.

77. Wysham CH, Rosenstock J, Vetter ML, Dong F, Öhman P, Iqbal N. Efficacy and tolerability of the new autoinjected suspension of exenatide once weekly versus exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jan 1;20(1):165–72.

78. Wysham CH, MacConell L, Hardy E. Efficacy and safety of multiple doses of exenatide once-monthly suspension in patients with type 2 diabetes: A phase II randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2016 Oct 1;39(10):1768–76.

79. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care.* 2014;37(8):2159–67.

80. Weghuber D, Forslund A, Ahlström H, Alderborn A, Bergström K, Brunner S, et al. A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial of weekly exenatide in adolescents with obesity. *Pediatr Obes.* 2020 Jul 1;15(7).

81. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2022 Dec 15;387(24):2245–57.
82. Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, Chao AM, Alamuddin N, Gruber K, et al. Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial. *Obesity*. 2019 Jan 1;27(1):75–86.
83. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes*. 2013 Nov;37(11):1443–51.
84. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Jensen C, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity*. 2020 Mar 1;28(3):529–36.
85. Rodgers M, Migdal AL, Rodríguez TG, Chen ZZ, Nath AK, Gerszten RE, et al. Weight Loss Outcomes Among Early High Responders to Exenatide Treatment: A Randomized, Placebo Controlled Study in Overweight and Obese Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 17;12.
86. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults with Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021 Apr 13;325(14):1403–13.
87. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022 Oct 1;28(10):2083–91.
88. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: The scale sleep apnea randomized clinical trial. *Int J Obes*. 2016 Aug 1;40(8):1310–9.

89. Vanderheiden A, Harrison L, Warshauer J, Li X, Adams-Huet B, Lingway I. Effect of adding liraglutide vs placebo to a high-dose insulin regimen in patients with type 2 diabetes a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016 Jul 1;176(7):939–47.
90. Tamborlane W V., Barrientos-Pérez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2019 Aug 15;381(7):637–46.
91. Sorli C, Harashima S ichi, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, 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 Apr 1;5(4):251–60.
92. Roth CL, Perez FA, Whitlock KB, Elfers C, Yanovski JA, Shoemaker AH, et al. A phase 3 randomized clinical trial using a once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist in adolescents and young adults with hypothalamic obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Feb 1;23(2):363–73.
93. Skrivaneck Z, Gaydos BL, Chien JY, Geiger MJ, Heathman MA, Berry S, et al. Dose-finding results in an adaptive, seamless, randomized trial of once-weekly dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes patients (AWARD-5). *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(8):748–56.
94. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A, Abe N, Arai K, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(10):910–7.
95. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O’Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. 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. In: *JAMA.* American Medical Association; 2022. p. 138–50.

96. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. 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 - Journal of the American Medical Association*. 2021 Apr 13;325(14):1414–25.
97. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 Jul 10;398(10295):143–55.
98. Rosenstock J, Raccach D, Koranyi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):2945–51.
99. Rosenstock J, Klaff LJ, Schwartz S, Northrup J, Holcombe JH, Wilhelm K, et al. Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without pre-diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Jun;33(6):1173–5.
100. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, De La Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018 Jun 1;103(6):2291–301.
101. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: A 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care*. 2013 Sep;36(9):2489–96.
102. Ratner RE, Rosenstock J, Boka G. Dose-dependent effects of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetic Medicine*. 2010 Sep;27(9):1024–32.

103. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-daily liraglutide versus lixisenatide as Add-on to Metformin in type 2 diabetes: A 26-week randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care*. 2016 Sep 1;39(9):1501–9.
104. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *The Lancet*. 2019 Jul 6;394(10192):39–50.
105. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, 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 Apr 1;6(4):275–86.
106. Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, Guo H, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(11):1000–7.
107. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jul 2;373(1):11–22.
108. Nauck MA, Petrie JR, Sesti G, Mannucci E, Courrèges JP, Lindegaard ML, et al. A phase 2, randomized, dose-finding study of the novel once-weekly human GLP-1 analog, semaglutide, compared with placebo and open-label liraglutide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Feb 1;39(2):231–41.
109. Odawara M, Miyagawa J, Iwamoto N, Takita Y, Imaoka T, Takamura T. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases glycosylated haemoglobin compared with once-daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52weeks of treatment in a randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Mar 1;18(3):249–57.
110. O’Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide

and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *The Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):637–49.

111. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jul 1;7(7):515–27.

112. MacConell LA, Okerson T, Wolka AM, Brodows RG, Francisco S. Efficacy and Tolerability of Exenatide Monotherapy Over 24 Weeks in Antidiabetic Drug-Naive Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. Vol. 30, *Clinical Therapeutics*. 2008.

113. Mensberg P, Nyby S, Jørgensen PG, Storgaard H, Jensen MT, Sivertsen J, et al. Near-normalization of glycaemic control with glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment combined with exercise in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Feb 1;19(2):172–80.

114. Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, Wainstein J, Jiang H, Robertson KE, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 May 1;6(5):370–81.

115. Lingvay I, Desouza C V., Lalic KS, Rose L, Hansen T, Zacho J, et al. A 26-week randomized controlled trial of semaglutide once daily versus liraglutide and placebo in patients with type 2 diabetes suboptimally controlled on diet and exercise with or without metformin. *Diabetes Care*. 2018 Sep 1;41(9):1926–37.

116. Le Roux CW, Astrup AV, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2017 Apr 8;389(10077):1399–409.

117. Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, Liu A, Ariel D, Schaaf P, et al. Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes. *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):3276–82.
118. Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 May;30(6):1487–93.
119. Kelly AS, Rudser KD, Nathan BM, Fox CK, Metzgi AM, Coombes BJ, et al. The effect of Glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on body mass index in adolescents with severe obesity. *JAMA Pediatr*. 2013 Apr;167(4):355–60.
120. Kelly AS, Metzgi AM, Rudser KD, Fitch AK, Fox CK, Nathan BM, et al. Exenatide as a weight-loss therapy in extreme pediatric obesity: A randomized, controlled pilot study. *Obesity*. 2012 Feb;20(2):364–70.
121. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2020 May 28;382(22):2117–28.
122. Kadowaki T, Chin R, Ozeki A, Imaoka T, Ogawa Y. Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Sep 1;10(9):634–44.
123. Kadowaki T, Namba M, Imaoka T, Yamamura A, Goto W, Boardman MK, et al. Improved glycemic control and reduced bodyweight with exenatide: A double-blind, randomized, phase 3 study in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes over 24 weeks. *J Diabetes Investig*. 2011 Jun;2(3):210–7.
124. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Lee SY, Nishida T, Ogawa W, et al. 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 Mar 1;10(3):193–206.

125. Joubert M, Opigez V, Pavlikova B, Peyro Saint Paul L, Jeandidier N, Briant AR, et al. Efficacy and safety of exenatide as add-on therapy for patients with type 2 diabetes with an intensive insulin regimen: A randomized double-blind trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Feb 1;23(2):374–81.

126. Ji L, Du Y, Xu M, Zhou X, Mo Z, Ma J, et al. Efficacy and safety of PEGylated exenatide injection (PB-119) in treatment-naive type 2 diabetes mellitus patients: a Phase II randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2021 May 1;64(5):1066–78.

127. Jensterle M, Ferjan S, Vovk A, Battelino T, Rizzo M, Janež A. Semaglutide reduces fat accumulation in the tongue: A randomized single-blind, pilot study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Aug 1;178.

128. Ishøy PL, Knop FK, Broberg B V., Bak N, Andersen UB, Jørgensen NR, et al. Effect of GLP-1 receptor agonist treatment on body weight in obese antipsychotic-treated patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Feb 1;19(2):162–71.

129. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine.* 2022 Jul 21;387(3):205–16.

130. Yukiko HI, Tomonori O, Takeuchi OM. Once-Weekly Dulaglutide with Insulin Therapy for Type 2 Diabetes: Efficacy and Safety Results from a Phase 4, Randomized, Placebo-Controlled Study. Available from: <https://doi.org/10.6084/>

131. Inagaki-N, Takeuchi M, Oura T, Imaoka T, Seino Y. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Sep 1;10(9):623–33.

132. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control

of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Mar 1;23(3):754–62.

133. Guja C, Frias JP, Somogyi A, Jabbour S, Wang H, Hardy E, et al. Effect of exenatide QW or placebo, both added to titrated insulin glargine, in uncontrolled type 2 diabetes: The DURATION-7 randomized study. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jul 1;20(7):1602–14.

134. Gudbergesen H, Overgaard A, Henriksen M, Wæhrens EE, Bliddal H, Christensen R, et al. Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2021 Feb 1;113(2):314–23.

135. Grunberger G, Chang A, Garcia Soria G, Botros FT, Bsharat R, Milicevic Z. Monotherapy with the once-weekly GLP-1 analogue dulaglutide for 12 weeks in patients with Type 2 diabetes: Dose-dependent effects on glycaemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetic Medicine.* 2012 Oct;29(10):1260–7.

136. Gibbons C, Blundell J, Tetens Hoff S, Dahl K, Bauer R, Bækdal T. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Feb 1;23(2):581–8.

137. Ghanim H, Batra M, Green K, Abuaysheh S, Hejna J, Makdissi A, et al. Liraglutide treatment in overweight and obese patients with type 1 diabetes: A 26-week randomized controlled trial; mechanisms of weight loss. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Oct 1;22(10):1742–52.

138. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satyganova A, et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: The SCALE insulin randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2020 May 1;43(5):1085–93.

139. Gao Y, Yoon KH, Chuang LM, Mohan V, Ning G, Shah S, et al. Efficacy and safety of exenatide in patients of Asian descent with type 2 diabetes

inadequately controlled with metformin or metformin and a sulphonylurea. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Jan;83(1):69–76.

140. Gadde KM, Vetter ML, Iqbal N, Hardy E, Öhman P. Efficacy and safety of autoinjected exenatide once-weekly suspension versus sitagliptin or placebo with metformin in patients with type 2 diabetes: The DURATION-NEO-2 randomized clinical study. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Jul 1;19(7):979–88.

141. Frias JP, Wynne AG, Matyjaszek-Matuszek B, Bartaskova D, Cox DA, Woodward B, et al. Efficacy and safety of an expanded dulaglutide dose range: A phase 2, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes using metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(9):2048–57.

142. Frias JP, Nauck MA, Van J, Benson C, Bray R, Cui X, et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Jun 1;22(6):938–46.

143. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JGG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet.* 2014 Oct 11;384(9951):1349–57.

144. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2021 Aug 5;385(6):503–15.

145. Frias JP, Bonora E, Ruiz LN, Li YG, Yu Z, Milicevic Z, et al. Efficacy and safety of dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg versus dulaglutide 1.5 mg in metformin-treated patients with type 2 diabetes in a randomized controlled trial (award-11). *Diabetes Care.* 2021;44(3):765–73.

146. Frias JP, Auerbach P, Bajaj HS, Fukushima Y, Lingvay I, Macura S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.0 mg versus 1.0 mg in

- patients with type 2 diabetes (SUSTAIN FORTE): a double-blind, randomised, phase 3B trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Sep 1;9(9):563–74.
147. Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, Boka G, Miossec P, Gerich JE. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care.* 2012 Jun;35(6):1225–31.
148. Fox CK, Clark JM, Rudser KD, Ryder JR, Gross AC, Nathan BM, et al. Exenatide for weight-loss maintenance in adolescents with severe obesity: A randomized, placebo-controlled trial. *Obesity.* 2022 May 1;30(5):1105–15.
149. Dushay J, Gao C, Gopalakrishnan GS, Crawley M, Mitten EK, Wilker E, et al. Short-term exenatide treatment leads to significant weight loss in a subset of obese women without diabetes. *Diabetes Care.* 2012 Jan;35(1):4–11.
150. Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Shaler D, Storment J, Bellanger D. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study. *Fertil Steril.* 2022 Aug 1;118(2):371–81.
151. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, Pintilei E, Fahrbach JL, Jiang HH, et al. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab.* 2016 May 1;18(5):475–82.
152. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Articles Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. www.thelancet.com [Internet]. 2008;372. Available from: www.thelancet.com
153. Diene G, Angulo M, Hale PM, Jepsen CH, Hofman PL, Hokken-Koelega A, et al. Liraglutide for Weight Management in Children and Adolescents With Prader-Willi Syndrome and Obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2023 Jan 1;108(1):4–12.

154. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control and Weight Over 30 Weeks in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. Vol. 28, *Diabetes Care*. 2005.
155. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, Rossing P, Scott D, Shamkhalova MS, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): A randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2016 Feb 1;39(2):222–30.
156. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):971–84.
157. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2015 Aug 18;314(7):687–99.
158. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes a randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017 Oct 17;318(15):1460–70.
159. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*. 2020 Apr 1;46(2):100–9.
160. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):534–45.
161. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a

26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6).

www.thelancet.com [Internet]. 2009;374:39. Available from:

www.thelancet.com

162. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WHH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): A randomised, open-label study. *The Lancet*.

2013;381(9861):117–24.

163. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, Kim T, Walsh B, Hu H, et al. DURATION-1: Exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care*. 2010 Jun;33(6):1255–61.

164. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Sep 1;19(9):1242–51.

165. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AYM, et al. Use of Twice-Daily Exenatide in Basal Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes A Randomized, Controlled Trial [Internet]. 2011. Available from: www.annals.org

166. Bolli GB, Munteanu M, Dotsenko S, Niemoeller E, Boka G, Wu Y, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with Type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1). *Diabetic Medicine*. 2014 Feb;31(2):176–84.

167. Basolo A, Burkholder J, Osgood K, Graham A, Bundrick S, Frankl J, et al. Exenatide has a pronounced effect on energy intake but not energy expenditure in non-diabetic subjects with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Metabolism*. 2018 Aug 1;85:116–25.

168. Blonde L, Belousova L, Fainberg U, Garcia-Hernandez PA, Jain SM, Kaltoft MS, et al. Liraglutide as add-on to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: LIRA-ADD2SGLT2i, a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Jun 1;22(6):929–37.

169. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Articles Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *www.thelancet.com* [Internet]. Available from: *www.thelancet.com*
170. Arslanian SA, Hannon T, Zeitler P, Chao LC, Boucher-Berry C, Barrientos-Pérez M, et al. Once-Weekly Dulaglutide for the Treatment of Youths with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2022 Aug 4;387(5):433–43.
171. Ariel D, Kim SH, Abbasi F, Lamendola CA, Liu A, Reaven GM. Effect of liraglutide administration and a calorie-restricted diet on lipoprotein profile in overweight/obese persons with prediabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014 Dec 1;24(12):1317–22.
172. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Villegas ECM, et al. PIONEER 1: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Sep 1;42(9):1724–32.
173. Apovian CM, Bergenstal RM, Cuddihy RM, Qu Y, Lenox S, Lewis MS, et al. Effects of Exenatide Combined with Lifestyle Modification in Patients with Type 2 Diabetes. *American Journal of Medicine*. 2010 May;123(5).
174. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, 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. In: *Diabetes Care*. American Diabetes Association Inc.; 2018. p. 258–66.
175. Ahrén B, Vorokhobina N, Souhami E, Demil N, Ye J, Aronson R. Equal improvement in glycaemia with lixisenatide given before breakfast or the main meal of the day. *J Diabetes Complications*. 2014;28(5):735–41.
176. Ahrén B, Dimas AL, Miossec P, Saubadu S, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-M). *Diabetes Care*. 2013 Sep;36(9):2543–50.

177. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, Lahtela JT, de Loredo L, Tornøe K, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Nov 1;17(11):1056–64.
178. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, Lahtela JT, de Loredo L, Tornøe K, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Nov 1;17(11):1056–64.
179. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, 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. In: *Diabetes Care*. American Diabetes Association Inc.; 2018. p. 258–66.
180. Ahrén B, Dimas AL, Miossec P, Saubadu S, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-M). *Diabetes Care*. 2013 Sep;36(9):2543–50.
181. Ahrén B, Vorokhobina N, Souhami E, Demil N, Ye J, Aronson R. Equal improvement in glycaemia with lixisenatide given before breakfast or the main meal of the day. *J Diabetes Complications*. 2014;28(5):735–41.
182. Apovian CM, Bergenstal RM, Cuddihy RM, Qu Y, Lenox S, Lewis MS, et al. Effects of Exenatide Combined with Lifestyle Modification in Patients with Type 2 Diabetes. *American Journal of Medicine*. 2010 May;123(5).
183. Ariel D, Kim SH, Abbasi F, Lamendola CA, Liu A, Reaven GM. Effect of liraglutide administration and a calorie-restricted diet on lipoprotein profile in overweight/obese persons with prediabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014 Dec 1;24(12):1317–22.
184. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Villegas ECM, et al. PIONEER 1: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral

semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Sep 1;42(9):1724–32.

185. Aroda VR, Aberle J, Bardtrum L, Christiansen E, Knop FK, Gabery S, et al. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial. *The Lancet*. 2023 Aug 26;402(10403):693–704.

186. Arslanian SA, Hannon T, Zeitler P, Chao LC, Boucher-Berry C, Barrientos-Pérez M, et al. Once-Weekly Dulaglutide for the Treatment of Youths with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2022 Aug 4;387(5):433–43.

187. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. www.thelancet.com [Internet]. Available from: www.thelancet.com

188. Basolo A, Burkholder J, Osgood K, Graham A, Bundrick S, Frankl J, et al. Exenatide has a pronounced effect on energy intake but not energy expenditure in non-diabetic subjects with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Metabolism*. 2018 Aug 1;85:116–25.

189. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: The scale sleep apnea randomized clinical trial. *Int J Obes*. 2016 Aug 1;40(8):1310–9.

190. Blonde L, Belousova L, Fainberg U, Garcia-Hernandez PA, Jain SM, Kaltoft MS, et al. Liraglutide as add-on to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: LIRA-ADD2SGLT2i, a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Jun 1;22(6):929–37.

191. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of

eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Sep 1;19(9):1242–51.

192. Bolli GB, Munteanu M, Dotsenko S, Niemoeller E, Boka G, Wu Y, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with Type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1). *Diabetic Medicine.* 2014 Feb;31(2):176–84.

193. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *The Lancet [Internet].* 2009;374:39–47. Available from: www.thelancet.com

194. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, Kim T, Walsh B, Hu H, et al. DURATION-1: Exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care.* 2010 Jun;33(6):1255–61.

195. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AYM, et al. Use of Twice-Daily Exenatide in Basal Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes A Randomized, Controlled Trial [Internet]. 2011. Available from: www.annals.org

196. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WHH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): A randomised, open-label study. *The Lancet.* 2013;381(9861):117–24.

197. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2020 Apr 1;46(2):100–9.

198. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Feb 8;327(6):534–45.

199. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The

SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2015 Aug 18;314(7):687–99.

200. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, Rossing P, Scott D, Shamkhalova MS, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): A randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2016 Feb 1;39(2):222–30.

201. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes a randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017 Oct 17;318(15):1460–70.

202. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):971–84.

203. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control and Weight Over 30 Weeks in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. Vol. 28, *Diabetes Care*. 2005.

204. Diene G, Angulo M, Hale PM, Jepsen CH, Hofman PL, Hokken-Koelega A, et al. Liraglutide for Weight Management in Children and Adolescents With Prader-Willi Syndrome and Obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2023 Jan 1;108(1):4–12.

205. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Articles Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study.

www.thelancet.com [Internet]. 2008;372. Available from: www.thelancet.com

206. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JGG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2014 Oct 11;384(9951):1349–57.

207. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, Pintilei E, Fahrbach JL, Jiang HH, et al. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab*. 2016 May 1;18(5):475–82.
208. Dushay J, Gao C, Gopalakrishnan GS, Crawley M, Mitten EK, Wilker E, et al. Short-term exenatide treatment leads to significant weight loss in a subset of obese women without diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35(1):4–11.
209. Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Shaler D, Storment J, Bellanger D. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study. *Fertil Steril*. 2022 Aug 1;118(2):371–81.
210. Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, Boka G, Miossec P, Gerich JE. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1225–31.
211. Fox CK, Clark JM, Rudser KD, Ryder JR, Gross AC, Nathan BM, et al. Exenatide for weight-loss maintenance in adolescents with severe obesity: A randomized, placebo-controlled trial. *Obesity*. 2022 May 1;30(5):1105–15.
212. Frias JP, Wynne AG, Matyjaszek-Matuszek B, Bartaskova D, Cox DA, Woodward B, et al. Efficacy and safety of an expanded dulaglutide dose range: A phase 2, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes using metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(9):2048–57.
213. Frias JP, Nauck MA, Van J, Benson C, Bray R, Cui X, et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Jun 1;22(6):938–46.
214. Frias JP, Auerbach P, Bajaj HS, Fukushima Y, Lingway I, Macura S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.0 mg versus 1.0 mg in

patients with type 2 diabetes (SUSTAIN FORTE): a double-blind, randomised, phase 3B trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Sep 1;9(9):563–74.

215. Frias JP, Bonora E, Ruiz LN, Li YG, Yu Z, Milicevic Z, et al. Efficacy and safety of dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg versus dulaglutide 1.5 mg in metformin-treated patients with type 2 diabetes in a randomized controlled trial (award-11). *Diabetes Care.* 2021;44(3):765–73.

216. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2021 Aug 5;385(6):503–15.

217. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Mar 1;23(3):754–62.

218. Gadde KM, Vetter ML, Iqbal N, Hardy E, Öhman P. Efficacy and safety of autoinjected exenatide once-weekly suspension versus sitagliptin or placebo with metformin in patients with type 2 diabetes: The DURATION-NEO-2 randomized clinical study. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Jul 1;19(7):979–88.

219. Gao Y, Yoon KH, Chuang LM, Mohan V, Ning G, Shah S, et al. Efficacy and safety of exenatide in patients of Asian descent with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin or metformin and a sulphonylurea. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Jan;83(1):69–76.

220. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satyrganova A, et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: The SCALE insulin randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2020 May 1;43(5):1085–93.

221. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* 2022 Oct 1;28(10):2083–91.

222. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023 Aug 19;402(10402):613–26.
223. Ghanim H, Batra M, Green K, Abuaysheh S, Hejna J, Makdissi A, et al. Liraglutide treatment in overweight and obese patients with type 1 diabetes: A 26-week randomized controlled trial; mechanisms of weight loss. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Oct 1;22(10):1742–52.
224. Gibbons C, Blundell J, Tetens Hoff S, Dahl K, Bauer R, Bækdal T. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Feb 1;23(2):581–8.
225. Grunberger G, Chang A, Garcia Soria G, Botros FT, Bsharat R, Milicevic Z. Monotherapy with the once-weekly GLP-1 analogue dulaglutide for 12 weeks in patients with Type 2 diabetes: Dose-dependent effects on glycaemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetic Medicine*. 2012 Oct;29(10):1260–7.
226. Gudbergson H, Overgaard A, Henriksen M, Wæhrens EE, Bliddal H, Christensen R, et al. Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2021 Feb 1;113(2):314–23.
227. Guja C, Frias JP, Somogyi A, Jabbour S, Wang H, Hardy E, et al. Effect of exenatide QW or placebo, both added to titrated insulin glargine, in uncontrolled type 2 diabetes: The DURATION-7 randomized study. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jul 1;20(7):1602–14.
228. Iijima T, Shibuya M, Ito Y, Terauchi Y. Effects of switching from liraglutide to semaglutide or dulaglutide in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Diabetes Investig*. 2023 Jun 1;14(6):774–81.
229. Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, Imaoka T, Seino Y. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with

type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Sep 1;10(9):623–33.

230. Yukiko HI, Tomonori O, Takeuchi OM. Once-Weekly Dulaglutide with Insulin Therapy for Type 2 Diabetes: Efficacy and Safety Results from a Phase 4, Randomized, Placebo-Controlled Study. Available from: <https://doi.org/10.6084/>

231. Ishøy PL, Knop FK, Broberg B V., Bak N, Andersen UB, Jørgensen NR, et al. Effect of GLP-1 receptor agonist treatment on body weight in obese antipsychotic-treated patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Feb 1;19(2):162–71.

232. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine.* 2022 Jul 21;387(3):205–16.

233. Jensterle M, Ferjan S, Vovk A, Battelino T, Rizzo M, Janež A. Semaglutide reduces fat accumulation in the tongue: A randomized single-blind, pilot study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Aug 1;178.

234. Ji L, Du Y, Xu M, Zhou X, Mo Z, Ma J, et al. Efficacy and safety of PEGylated exenatide injection (PB-119) in treatment-naïve type 2 diabetes mellitus patients: a Phase II randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2021 May 1;64(5):1066–78.

235. Joubert M, Opigez V, Pavlikova B, Peyro Saint Paul L, Jeandidier N, Briant AR, et al. Efficacy and safety of exenatide as add-on therapy for patients with type 2 diabetes with an intensive insulin regimen: A randomized double-blind trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Feb 1;23(2):374–81.

236. Kadowaki T, Namba M, Imaoka T, Yamamura A, Goto W, Boardman MK, et al. Improved glycemic control and reduced bodyweight with exenatide: A double-blind, randomized, phase 3 study in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes over 24 weeks. *J Diabetes Investig.* 2011 Jun;2(3):210–7.

237. Kadowaki T, Chin R, Ozeki A, Imaoka T, Ogawa Y. Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in

- patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Sep 1;10(9):634–44.
238. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Lee SY, Nishida T, Ogawa W, et al. 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 Mar 1;10(3):193–206.
239. Kelly AS, Metzgi AM, Rudser KD, Fitch AK, Fox CK, Nathan BM, et al. Exenatide as a weight-loss therapy in extreme pediatric obesity: A randomized, controlled pilot study. *Obesity.* 2012 Feb;20(2):364–70.
240. Kelly AS, Rudser KD, Nathan BM, Fox CK, Metzgi AM, Coombes BJ, et al. The effect of Glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on body mass index in adolescents with severe obesity. *JAMA Pediatr.* 2013 Apr;167(4):355–60.
241. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *New England Journal of Medicine.* 2020 May 28;382(22):2117–28.
242. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin and a Sulfonylurea [Internet]. Vol. 28, *Diabetes Care.* 2005. Available from: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/28/5/1083/566379/zdc00505001083.pdf>
243. Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007 May;30(6):1487–93.
244. Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, Liu A, Ariel D, Schaaf P, et al. Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes. *Diabetes Care.* 2013 Oct;36(10):3276–82.

245. Kimura T, Katakura Y, Shimoda M, Kawasaki F, Yamabe M, Tatsumi F, et al. Comparison of clinical efficacy and safety of weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists dulaglutide and semaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: Randomized, parallel-group, multicentre, open-label trial (COMING study). *Diabetes Obes Metab*. 2023 Dec 1;25(12):3632–47.
246. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023 Aug 26;402(10403):705–19.
247. Le Roux CW, Astrup AV, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2017 Apr 8;389(10077):1399–409.
248. Lingvay I, Desouza C V., Lalic KS, Rose L, Hansen T, Zacho J, et al. A 26-week randomized controlled trial of semaglutide once daily versus liraglutide and placebo in patients with type 2 diabetes suboptimally controlled on diet and exercise with or without metformin. *Diabetes Care*. 2018 Sep 1;41(9):1926–37.
249. Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, Wainstein J, Jiang H, Robertson KE, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 May 1;6(5):370–81.
250. Mensberg P, Nyby S, Jørgensen PG, Storgaard H, Jensen MT, Sivertsen J, et al. Near-normalization of glycaemic control with glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment combined with exercise in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Feb 1;19(2):172–80.
251. Mok J, Adeleke MO, Brown A, Magee CG, Firman C, Makahamadze C, et al. Safety and Efficacy of Liraglutide, 3.0 mg, Once Daily vs Placebo in Patients with Poor Weight Loss Following Metabolic Surgery: The BARI-OPTIMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2023 Oct 11;158(10):1003–11.

252. MacConell LA, Okerson T, Wolka AM, Brodows RG, Francisco S. Efficacy and Tolerability of Exenatide Monotherapy Over 24 Weeks in Antidiabetic Drug-Naive Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. Vol. 30, *Clinical Therapeutics*. 2008.
253. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jul 1;7(7):515–27.
254. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-daily liraglutide versus lixisenatide as Add-on to Metformin in type 2 diabetes: A 26-week randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care*. 2016 Sep 1;39(9):1501–9.
255. Nauck MA, Petrie JR, Sesti G, Mannucci E, Courrèges JP, Lindegaard ML, et al. A phase 2, randomized, dose-finding study of the novel once-weekly human GLP-1 analog, semaglutide, compared with placebo and open-label liraglutide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Feb 1;39(2):231–41.
256. O’Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *The Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):637–49.
257. Odawara M, Miyagawa J, Iwamoto N, Takita Y, Imaoka T, Takamura T. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases glycated haemoglobin compared with once-daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52weeks of treatment in a randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Mar 1;18(3):249–57.
258. Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, Guo H, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(11):1000–7.

259. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jul 2;373(1):11–22.
260. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarra A, 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 Apr 1;6(4):275–86.
261. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *The Lancet*. 2019 Jul 6;394(10192):39–50.
262. Ratner RE, Rosenstock J, Boka G. Dose-dependent effects of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetic Medicine*. 2010 Sep;27(9):1024–32.
263. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: A 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care*. 2013 Sep;36(9):2489–96.
264. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, De La Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018 Jun 1;103(6):2291–301.
265. Rodgers M, Migdal AL, Rodríguez TG, Chen ZZ, Nath AK, Gerszten RE, et al. Weight Loss Outcomes Among Early High Responders to Exenatide Treatment: A Randomized, Placebo Controlled Study in Overweight and Obese Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 17;12.
266. Rosenstock J, Klaff LJ, Schwartz S, Northrup J, Holcombe JH, Wilhelm K, et al. Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without pre-diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Jun;33(6):1173–5.

267. Rosenstock J, Raccach D, Koranyi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):2945–51.
268. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 Jul 10;398(10295):143–55.
269. Roth CL, Perez FA, Whitlock KB, Elfers C, Yanovski JA, Shoemaker AH, et al. A phase 3 randomized clinical trial using a once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist in adolescents and young adults with hypothalamic obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Feb 1;23(2):363–73.
270. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. 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 - Journal of the American Medical Association*. 2021 Apr 13;325(14):1414–25.
271. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O’Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. 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. In: *JAMA*. American Medical Association; 2022. p. 138–50.
272. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A, Abe N, Arai K, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(10):910–7.
273. Skrivaneck Z, Gaydos BL, Chien JY, Geiger MJ, Heathman MA, Berry S, et al. Dose-finding results in an adaptive, seamless, randomized trial of once-

weekly dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes patients (AWARD-5). *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(8):748–56.

274. Sorli C, Harashima S ichi, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, 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 Apr 1;5(4):251–60.

275. Takahashi Y, Nomoto H, Yokoyama H, Takano Y, Nagai S, Tsuzuki A, et al. Improvement of glycaemic control and treatment satisfaction by switching from liraglutide or dulaglutide to subcutaneous semaglutide in patients with type 2 diabetes: A multicentre, prospective, randomized, open-label, parallel-group comparison study (SWITCH-SEMA 1 study). *Diabetes Obes Metab.* 2023 Jun 1;25(6):1503–11.

276. Tamborlane W V., Barrientos-Pérez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2019 Aug 15;381(7):637–46.

277. Vanderheiden A, Harrison L, Warshauer J, Li X, Adams-Huet B, Lingway I. Effect of adding liraglutide vs placebo to a high-dose insulin regimen in patients with type 2 diabetes a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016 Jul 1;176(7):939–47.

278. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes.* 2013 Nov;37(11):1443–51.

279. Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, Chao AM, Alamuddin N, Gruber K, et al. Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial. *Obesity.* 2019 Jan 1;27(1):75–86.

280. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Jensen C, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity.* 2020 Mar 1;28(3):529–36.

281. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults with Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021 Apr 13;325(14):1403–13.
282. Wang W, Yan X, Cheng Z, Zhang Q, Wang R, Deng Y, et al. Efficacy and safety of adding once-weekly dulaglutide to basal insulin for inadequately controlled type 2 diabetes in Chinese patients (AWARD-CHN3): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Dec 1;25(12):3690–9.
283. Weghuber D, Forslund A, Ahlström H, Alderborn A, Bergström K, Brunner S, et al. A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial of weekly exenatide in adolescents with obesity. *Pediatr Obes*. 2020 Jul 1;15(7).
284. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2022 Dec 15;387(24):2245–57.
285. Wharton S, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effect of semaglutide 2.4 mg on control of eating in adults with overweight/obesity: STEP 5. *Obesity*. 2023 Mar 1;31(3):703–15.
286. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2021 Mar 18;384(11):989–1002.
287. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2159–67.
288. Wysham CH, MacConell L, Hardy E. Efficacy and safety of multiple doses of exenatide once-monthly suspension in patients with type 2 diabetes: A phase II randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2016 Oct 1;39(10):1768–76.

289. Wysham CH, Rosenstock J, Vetter ML, Dong F, Öhman P, Iqbal N. Efficacy and tolerability of the new autoinjected suspension of exenatide once weekly versus exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jan 1;20(1):165–72.
290. Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, Deenadayalan S. Articles Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial [Internet]. Vol. 8, www.thelancet.com/diabetes-endocrinology. 2020. Available from: www.thelancet.com/diabetes-endocrinology
291. Yabe D, Kawamori D, Seino Y, Oura T, Takeuchi M. Change in pharmacodynamic variables following once-weekly tirzepatide treatment versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono substudy). *Diabetes Obes Metab*. 2023 Feb 1;25(2):398–406.
292. Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, Deenadayalan S, Navarria A, Nishijima K, et al. Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 May 1;8(5):377–91.
293. Yang W, Min K, Zhou Z, Li L, Xu XJ, Zhu D, et al. Efficacy and safety of lixisenatide in a predominantly Asian population with type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin: The GetGoal-L-C randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Feb 1;20(2):335–43.
294. Yu Pan C, Han P, Liu X, Yan S, Feng P, Zhou Z, et al. Lixisenatide treatment improves glycaemic control in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin with or without sulfonylurea: A randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (GetGoal-M-Asia). *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Nov 1;30(8):726–35.
295. Zinman B, Hoogwerf BJ, Durá García S, Milton DR, Giaconia JM, Kim DD, et al. The Effect of Adding Exenatide to a Thiazolidinedione in Suboptimally Controlled Type 2 Diabetes A Randomized Trial [Internet]. 2007. Available from: www.annals.org

296. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, et al. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: The PioNEER 8 trial. *Diabetes Care*. 2019 Dec 1;42(12):2262–71.
297. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, 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 May 1;7(5):356–67.
298. Vosoughi K, Atieh J, Khanna L, Khoshbin K, Prokop LJ, Davitkov P, et al. Association of Glucagon-like Peptide 1 Analogs and Agonists Administered for Obesity with Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 Dec 1;42.
299. Alkhezi OS, Alahmed AA, Alfayez OM, Alzuman OA, Almutairi AR, Almohammed OA. Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials. Vol. 24, *Obesity Reviews*. John Wiley and Sons Inc; 2023.
300. Yao H, Zhang A, Li D, Wu Y, Wang CZ, Wan JY, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2024;
301. Vosoughi K, Salman Roghani R, Camilleri M. Effects of GLP-1 agonists on proportion of weight loss in obesity with or without diabetes: Systematic review and meta-analysis. Vol. 35, *Obesity Medicine*. Elsevier Ltd; 2022.
302. Liu Y, Ruan B, Jiang H, Le S, Liu Y, Ao X, et al. The Weight-loss Effect of GLP-1RAs Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Non-diabetic Individuals with Overweight or Obesity: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2023 Sep 1;118(3):614–26.
303. Iqbal J, Wu HX, Hu N, Zhou YH, Li L, Xiao F, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight in adults with obesity without

diabetes mellitus—a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Obesity Reviews*. 2022 Jun 1;23(6).

304. Ma H, Lin YH, Dai LZ, Lin CS, Huang Y, Liu SY. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2023 Mar 7;13(3).

305. Guo X, Zhou Z, Lyu X, Xu H, Zhu H, Pan H, et al. The Antiobesity Effect and Safety of GLP-1 Receptor Agonist in Overweight/Obese Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormone and Metabolic Research*. 2022 Jul 1;54(7):458–71.

306. Li H, Yu G, Huang Q, Yang B, Nie J, Liu Y, et al. Efficacy and safety of GLP-1RAs for people with obesity: A systematic review based on RCT and Bayesian network meta-analysis. Vol. 171, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson s.r.l.; 2024.

307. Yao H, Zhang A, Li D, Wu Y, Wang CZ, Wan JY, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2024;

308. Yeh TL, Tsai MC, Tsai WH, Tu YK, Chien KL. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on glycaemic control, and weight reduction in adults: A multivariate meta-analysis. *PLoS One*. 2023 Jan 1;18(1 January).

309. Hu EH, Tsai ML, Lin Y, Chou TS, Chen TH. A Review and Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Using Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. Vol. 60, *Medicina (Lithuania)*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.

พจนานุกรมสมุนไพรไทย