

Ερευνητικό πρωτόκολλο

Τμήμα 1: Ταυτότητα

1.1 Τίτλος
1.1.1 Τίτλος <i>Να συνάδει με το κύριο ερευνητικό ερώτημα. Αποφυγή συντομογραφιών και περιττών σημείων στίξης. Μέγιστος αριθμός λέξεων: 35</i>
Η επίδραση της τιρζεπατίδης στη σύσταση του σώματος και στις λειτουργικές δοκιμασίες σαρκopenίας σε άτομα με παχυσαρκία σταδίου 3. Πολυκεντρική προοπτική μελέτη κοόρτης.
1.1.2 Τίτλος (στα αγγλικά) <i>Να συνάδει με το κύριο ερευνητικό ερώτημα. Αποφυγή συντομογραφιών και περιττών σημείων στίξης. Μέγιστος αριθμός λέξεων: 35</i>
Effects of tirzepatide on body composition and functional tests for sarcopenia in individuals with obesity stage 3. Multicenter prospective cohort study.

Τμήμα 2: Περίληψη

2.1 Περίληψη

Τμήματα: Επιστημονική βάση, Σκοπός, Είδος μελέτης, Υλικό, Πρωτόκολο, Παρέμβαση (εφόσον προβλέπεται), Αποτελέσματα έκβασης, Μέγεθος δείγματος.

Μέγιστος αριθμός λέξεων: 500

Η παχυσαρκία αποτελεί μια σημαντική πρόκληση για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως και σχετίζεται με μεταβολικές και μυοσκελετικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων μεταβολών στη σύσταση σώματος και αυξημένου κινδύνου σαρκοπενίας. Η σαρκοπενική παχυσαρκία, που χαρακτηρίζεται από τη συνύπαρξη αυξημένης λιπώδους μάζας και μειωμένης μυϊκής μάζας και λειτουργίας, έχει συσχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα.

Η απώλεια βάρους βελτιώνει το καρδιομεταβολικό προφίλ, αλλά συχνά συνοδεύεται και από απώλεια άλιπης μάζας, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη μυϊκή λειτουργία. Η διατήρηση της μυϊκής μάζας και λειτουργίας κατά τη διάρκεια της απώλειας βάρους αποτελεί κρίσιμο θεραπευτικό στόχο, καθώς η δυσανάλογη απώλεια μυϊκού ιστού μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση ή επιδείνωση σαρκοπενίας.

Η τριζεπατίδη, ως διπλός αγωνιστής των υποδοχέων Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)/ glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική στην επίτευξη σημαντικής απώλειας σωματικού βάρους σε άτομα με παχυσαρκία. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδρασή της στη σύσταση σώματος και ειδικότερα στη σκελετική μυϊκή μάζα και λειτουργία παραμένουν περιορισμένα.

Δεδομένου ότι η εκτεταμένη απώλεια βάρους ενδέχεται να συνοδεύεται και από μεταβολές στη μυϊκή λειτουργία, ανακύπτουν σημαντικά ερωτήματα σχετικά με τις επιπτώσεις της θεραπείας με τριζεπατίδη στη σαρκοπενία. Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στη διερεύνηση των επιδράσεων της τριζεπατίδης στη μυϊκή μάζα και λειτουργία σε άτομα με παχυσαρκία, με έμφαση στην αξιολόγηση της σαρκοπενίας.

Σκοποί της μελέτης:

Πρωτογενής:

- Να διερευνηθούν οι μεταβολές στη μυϊκή λειτουργία κατά τη διάρκεια αγωγής με τριζεπατίδη, όπως αυτή εκτιμάται μέσω των δοκιμασιών δύναμης χειρολαβής (handgrip strength test-HGS), δοκιμασία έγερσης από καρέκλα (chair stand test-CST) και δοκιμασία ταχύτητας βάδισης (gait speed test-GS)

Δευτερογενείς:

- Να αξιολογηθούν οι μεταβολές στις παραμέτρους σύστασης σώματος, συμπεριλαμβανομένων της άλιπης μάζας, της ολικής λιπώδους μάζας και του σχετικού δείκτη σκελετικής μυϊκής μάζας (RSMI), για την εκτίμηση της σαρκοπενίας.
- Να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της απώλειας σωματικού βάρους και των μεταβολών στη μυϊκή λειτουργία.
- Να εκτιμηθεί η πιθανή εμφάνιση ή επιδείνωση σαρκοπενίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Είδος Μελέτης

Τύπος: Πολυκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης κοόρτης.

Η επιλογή και η παρακολούθηση των συμμετεχόντων θα πραγματοποιηθεί σε 3 ξεχωριστά ενδοκρινολογικά κέντρα δημόσιων νοσοκομείων στην Αττική.

Υλικό

Ενήλικες ηλικίας ≥ 30 ετών με δείκτη μάζας σώματος (BMI) ≥ 40 kg/m²

Πρωτόκολλο

Όλοι οι κατάλληλοι συμμετέχοντες θα κληθούν να υπογράψουν έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης.

Αρχική Εκτίμηση (Baseline):

- Πλήρες ιατρικό ιστορικό και κλινική εξέταση
- Σωματομετρικά χαρακτηριστικά: ύψος, βάρος, BMI, λόγος περιμέτρου μέσης προς ισχίων (WHR), λόγος περιμέτρου μέσης προς το ύψος (WHtR)
- Ανάλυση βιοηλεκτρικής εμπέδησης (BIA)
- Ρυθμός βασικού μεταβολισμού (RMR)
- Εκτίμηση σαρκοπενίας: Ερωτηματολόγιο SARC-F, HGS, CST, GS
- Μέθοδος διπλής ενεργειακής απορρόφησης (DXA): οσφυϊκή μοίρα, άμφω ισχία, και ολόσωμη λιπομέτρηση (WBS)

Χρονοδιάγραμμα Παρακολούθησης:

Στους 3, 6 και 12 μήνες εκτίμηση σαρκοπενίας με ερωτηματολόγιο SARC-F, HGS, CST, GS και επαναληπτική DXA-WBS στους 6 και 12 μήνες

Σε μηνιαία βάση:

Καταγραφή σωματομετρικών χαρακτηριστικών και συμμόρφωσης στη διατροφολογική εκπαίδευση και στη φυσική δραστηριότητα

Οι συμμετέχοντες θα λάβουν:

Τιρζεπατίδη: Έναρξη με 2.5 mg/εβδομάδα, με τιτλοποίηση έως 15 mg/εβδομάδα

Αποτελέσματα έκβασης:

Πρωτογενές Καταληκτικό Σημείο:

Μεταβολή στο HGS στους 6 μήνες αγωγής με τιρζεπατίδη

Δευτερογενή Καταληκτικά Σημεία:

i. Μεταβολές στο CST και στο GS στους 6 και 12 μήνες

ii. Συσχέτιση των μεταβολών στις δοκιμασίες μυϊκής λειτουργίας (HGS, CS, GS) με την απώλεια σωματικού βάρους

iii) Συσχέτιση των μεταβολών στις δοκιμασίες μυϊκής λειτουργίας (HGS, CS, GS) με τις μεταβολές στην άλιπη μάζα.

Μέγεθος Δείγματος:

Ο υπολογισμός του μεγέθους δείγματος βασίστηκε στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης, δηλαδή στη μεταβολή της δύναμης χειρολαβής (handgrip strength, HGS) στους 6 μήνες θεραπείας με τιρζεπατίδη. Δεδομένης της περιορισμένης διαθέσιμης βιβλιογραφίας για την επίδραση της τιρζεπατίδης στη μυϊκή λειτουργία σε ενήλικες με παχυσαρκία, ως κλινικά σημαντική θεωρήθηκε σχετική μεταβολή της τάξης του 20%, με βάση κλινική εκτίμηση και δεδομένα από συγγενή πεδία.

Με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5% ($\alpha=0,05$) και στατιστική ισχύ 80%, εκτιμήθηκε ότι απαιτούνται περίπου 40 αξιολογήσιμοι συμμετέχοντες για την ανίχνευση κλινικά σημαντικής μεταβολής στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Λαμβάνοντας υπόψη πιθανό ποσοστό αποχώρησης της τάξης του 15–20%, ο τελικός στόχος ένταξης ορίστηκε σε 50 συμμετέχοντες.

Το μέγεθος αυτό κρίνεται επαρκές τόσο για την κύρια ανάλυση όσο και για τη διερεύνηση των δευτερογενών καταληκτικών σημείων.

2.2 Περίληψη (στα αγγλικά)

Τμήματα: Background, Aim, Study type, Materials, Protocol, Intervention (if applicable), Outcomes, Sample size.

Μέγιστος αριθμός λέξεων: 500

Obesity represents a major global public health challenge and is associated with metabolic and musculoskeletal disorders, including alterations in body composition and an increased risk of sarcopenia. Sarcopenic obesity, characterized by the coexistence of increased fat mass and reduced muscle mass and function, has been associated with increased morbidity.

Weight loss improves the cardiometabolic profile; however, it is often accompanied by a reduction in lean mass, which may negatively affect muscle function. The preservation of muscle mass and function during weight loss represents a critical therapeutic goal, as disproportionate muscle loss may lead to the development or progression of sarcopenia.

Tirzepatide, a dual agonist of the glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptors, has demonstrated high efficacy in achieving significant weight loss in individuals with obesity. However, available data regarding its effects on body composition, particularly on skeletal muscle mass and function, remain limited.

Given that substantial weight loss may be accompanied by changes in muscle function, important questions arise regarding the impact of tirzepatide therapy on sarcopenia. The present study aims to investigate the effects of tirzepatide on muscle mass and function in individuals with obesity, with particular emphasis on the assessment of sarcopenia.

ObjectivesPrimary objective

- To investigate changes in muscle function during treatment with tirzepatide, as assessed by handgrip strength (HGS), chair stand test (CST), and gait speed (GS).

Secondary objectives

- To evaluate changes in body composition parameters, including lean mass, total fat mass, and relative skeletal muscle mass index (RSMI), for the assessment of sarcopenia.
- To investigate the relationship between weight loss and changes in muscle function.
- To assess the potential development or progression of sarcopenia during treatment.

Study Design

Type: Multicenter, prospective observational cohort study.

Participant recruitment and follow-up will be conducted in three endocrinology centers of public hospitals in Attica.

Study Population

Adults aged ≥ 30 years with a body mass index (BMI) ≥ 40 kg/m².

Study Protocol

All eligible participants will provide written informed consent prior to enrollment.

Baseline Assessment

- Medical history and clinical examination
- Anthropometric measurements: height, weight, BMI, waist-to-hip ratio (WHR), waist-to-height ratio (WHtR)
- Bioelectrical impedance analysis (BIA)
- Resting metabolic rate (RMR)
- Sarcopenia assessment: SARC-F questionnaire, HGS, CST, GS
- Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA): lumbar spine, both hips, and whole-body scan (WBS)
- Follow-up Schedule

At 3, 6, and 12 months: Assessment of sarcopenia (SARC-F, HGS, CST, GS), DXA-WBS at 6 and 12 months

Monthly: Recording of anthropometric parameters, monitoring adherence to dietary recommendations and physical activity

All participants will receive tirzepatide, starting at 2.5 mg once weekly, with dose titration up to 15 mg once weekly according to clinical practice and tolerability.

OutcomesPrimary endpoint

Change in handgrip strength (HGS) at 6 months compared to baseline.

Secondary endpoints

- Changes in chair stand test (CST) and gait speed (GS) at 6 and 12 months
- Association between changes in muscle function (HGS, CST, GS) and weight loss
- Association between changes in muscle function (HGS, CST, GS) and changes in lean mass

Sample Size

The sample size calculation was based on the primary endpoint of the study, namely the change in handgrip strength (HGS) at 6 months of treatment with tirzepatide. Given the limited available data regarding the effects of tirzepatide on muscle function in adults with obesity, a relative change of approximately 20% was considered clinically meaningful, based on clinical judgment and evidence from related research fields.

Assuming a two-sided significance level of 0.05 and 80% statistical power, approximately 40 evaluable participants were required to detect a clinically meaningful change in the primary endpoint. Taking into account an anticipated dropout rate of 15–20%, the final recruitment target was set at 50 participants. This sample size is considered adequate both for the primary analysis and for the evaluation of secondary endpoints.

Τμήμα 3: Ερευνητική υπόθεση και επιστημονική βάση

3.1 Υπόθεση (-εις) που πρόκειται να ελεγχθεί (-ουν)

Σαφής διατύπωση της ερευνητικής υπόθεσης, που η διατριβή καλείται να απαντήσει [κατά προτίμηση με την μορφή μηδενικής (H_0) και εναλλακτικής (H_1) υπόθεσης]. Αρίθμηση των πρωτευόντων και δευτερευόντων ερευνητικών υποθέσεων. Η διατύπωση θα πρέπει να είναι τέτοια ώστε, τελικά η υπόθεση να μπορεί να απαντηθεί ότι «γίνεται αποδεκτή» ή «απορρίπτεται».

Υποθέτουμε ότι η θεραπεία με τριζεπατίδη ενδέχεται να επηρεάζει τις δοκιμασίες μυϊκής λειτουργίας σε άτομα με παχυσαρκία, λόγω των μεταβολών στη σύσταση σώματος που συνοδεύουν την απώλεια σωματικού βάρους.

3.2 Επιστημονική βάση της προτεινόμενης διατριβής

3.2.1 Ανάλυση εννοιών που αφορούν στην υπόθεση που πρόκειται να ελεγχθεί

Η περιγραφή πρέπει να γίνεται σε τόση έκταση, ώστε να είναι κατανοητή από επιστήμονες και ερευνητές που γνωρίζουν το επιστημονικό πεδίο, αλλά δεν θεωρείται απαραίτητο ότι έχουν εμβαθύνει στο ιδιαίτερο αντικείμενο του προτεινόμενου ερευνητικού έργου.

Να αναφέρεται το τι είναι ήδη γνωστό («stateoftheart» γνώση με την αντίστοιχη βιβλιογραφική τεκμηρίωση);

Εύρος αριθμού λέξεων: **500 - 1000**

Η παχυσαρκία αποτελεί χρόνια, πολυπαραγοντική νόσο που σχετίζεται με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πέραν των μεταβολικών αυτών διαταραχών, η παχυσαρκία επηρεάζει τόσο τη μυϊκή μάζα όσο και τη λειτουργία του σκελετικού μυός. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, όπως η χρόνια φλεγμονή, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η ενδομυϊκή λιπώδης διήθηση, συμβάλλουν στην έκπτωση του σκελετικού μυός προδιαθέτοντας στην ανάπτυξη σαρκοπενίας.

Η σαρκοπενία αναγνωρίζεται πλέον ως μυϊκή νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από μείωση της μυϊκής δύναμης, της μυϊκής ποσότητας ή ποιότητας και, σε προχωρημένα στάδια, της φυσικής απόδοσης. Σύμφωνα με το αναθεωρημένο consensus του European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2), η χαμηλή μυϊκή δύναμη αποτελεί το κύριο αρχικό κριτήριο, η χαμηλή μυϊκή ποσότητα ή ποιότητα επιβεβαιώνει τη διάγνωση, ενώ η χαμηλή φυσική απόδοση χαρακτηρίζει τη σοβαρή σαρκοπενία. Η διάκριση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική σε άτομα με παχυσαρκία, καθώς η μυϊκή μάζα μπορεί να είναι φαινομενικά διατηρημένη, χωρίς αυτό να αποκλείει υποκείμενη μυϊκή δυσλειτουργία.

Η συνύπαρξη περίσσειας λιπώδους μάζας με μειωμένη μυϊκή μάζα και λειτουργία περιγράφεται ως σαρκοπενική παχυσαρκία και έχει αναγνωρισθεί ως διακριτή κλινική οντότητα. Η κοινή δήλωση ESPEN/EASO προτείνει διαγνωστική προσέγγιση που αρχίζει από την κλινική υποψία και τη λειτουργική αξιολόγηση και επιβεβαιώνεται με αντικειμενική εκτίμηση της σύστασης σώματος. Η κλινική σημασία της σαρκοπενικής παχυσαρκίας είναι ιδιαίτερα μεγάλη, καθώς συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο λειτουργικού περιορισμού, ευπάθειας, νοσηρότητας και δυσμενών μεταβολικών εκβάσεων σε σχέση με την απλή παχυσαρκία ή τη σαρκοπενία μεμονωμένα.

Η απώλεια σωματικού βάρους αποτελεί βασικό θεραπευτικό στόχο στην παχυσαρκία, καθώς βελτιώνει ο το καρδιομεταβολικό προφίλ. Ωστόσο, έχει καταστεί σαφές ότι η απώλεια βάρους δεν αφορά αποκλειστικά τη λιπώδη μάζα. Είτε πρόκειται για διαιτητική παρέμβαση, είτε για φαρμακοθεραπεία, είτε για βαριατρική χειρουργική, μέρος της συνολικής απώλειας βάρους αποδίδεται σε άλιπη μάζα, συμπεριλαμβανομένης της σκελετικής μυϊκής μάζας. Σύγχρονες ανασκοπήσεις υπογραμμίζουν ότι περισσότερο από το ένα τέταρτο της συνολικής απώλειας βάρους μπορεί να αφορά άλιπη μάζα, στοιχείο που έχει εγείρει ανησυχίες σχετικά με την πιθανή επίδραση των σύγχρονων θεραπειών για την απώλεια βάρους στη μυοσκελετική υγεία και στον μελλοντικό κίνδυνο σαρκοπενικής παχυσαρκίας

Η τριζεπατίδη, διπλός αγωνιστής των υποδοχέων GIP και GLP-1, έχει αναδειχθεί ως μία από τις αποτελεσματικότερες φαρμακευτικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Η ισχυρή επίδρασή της στη μείωση του σωματικού βάρους έχει καταστήσει επιτακτική τη διερεύνηση όχι μόνο της ποσοτικής απώλειας βάρους, αλλά και της ποιοτικής σύστασης αυτής της απώλειας. Στην υπομελέτη της SURMOUNT-1, η θεραπεία με τριζεπατίδη οδήγησε σε μείωση του σωματικού βάρους, της λιπώδους και άλιπης μάζας της σε σύγκριση με την ομάδα του placebo. Παράλληλα, οι post hoc αναλύσεις έδειξαν ότι το μεγαλύτερο μέρος της απώλειας βάρους αποδιδόταν στη λιπώδη μάζα, ενώ μικρότερο ποσοστό αφορούσε άλιπη μάζα.

Κρίσιμο σημείο αποτελεί το ότι η μεταβολή της άλιπης μάζας δεν ισοδυναμεί κατ' ανάγκην με επιδείνωση της μυϊκής λειτουργίας ή με εμφάνιση σαρκοπενίας. Συνεπώς, ενώ είναι πλέον επαρκώς τεκμηριωμένο ότι η τριζεπατίδη επιφέρει ουσιώδεις μεταβολές στη σύσταση σώματος, δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί εάν και σε ποιο βαθμό οι μεταβολές αυτές αντανακλώνται σε μεταβολές των δεικτών σαρκοπενίας. Το κενό αυτό είναι κλινικά σημαντικό, ιδίως σε άτομα με παχυσαρκία που ενδέχεται να έχουν προϋπάρχουσα μυϊκή ευπάθεια λόγω ηλικίας, καθιστικής ζωής, συννοσηροτήτων ή χρόνιας φλεγμονής. Για τον λόγο αυτό, απαιτούνται προοπτικές μελέτες που να αξιολογούν συστηματικά, με τις λειτουργικές δοκιμασίες σαρκοπενίας και με αξιόπιστες μεθόδους εκτίμησης της σύστασης σώματος, την επίδραση της τριζεπατίδης στη σαρκοπενία σε άτομα με παχυσαρκία.

3.2.2 Αναγκαιότητα εκπόνησης - Πρωτοτυπία

Γιατί είναι απαραίτητη η εκπόνηση του πρωτοτύπου; Ποια είναι η πρωτοτυπία του; Ποιο κενό γνώσης επιχειρεί να καλύψει; Είναι η πρώτη μελέτη που γίνεται σε αυτό το θέμα; Αν όχι, πώς σχεδιάζουν οι ερευνητές να διαφοροποιήσουν το σχεδιασμό ή/και τη μεθοδολογία της από αυτόν των προϋπαρχουσών μελετών;

Εύρος αριθμού λέξεων: 100–250

Οι διαθέσιμες μελέτες που αξιολογούν τις θεραπείες με βάση τις ινκρετίνες σε άτομα με παχυσαρκία επικεντρώνονται κυρίως στη μείωση του σωματικού βάρους και στον γλυκαιμικό έλεγχο, ενώ η επίδρασή τους στη μυϊκή λειτουργία παραμένει ανεπαρκώς μελετημένη.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο που να αξιολογούν συστηματικά την επίδραση της τριζεπατίδης—ενός διπλού αγωνιστή GLP1/GIP στις δοκιμασίες μυϊκής λειτουργίας, όπως η δύναμη χειρολαβής, η δοκιμασία έγερσης από καρέκλα και η ταχύτητα βάρδισης.

Η αναγκαιότητα και η πρωτοτυπία της παρούσας μελέτης προκύπτει από την επικέντρωσή της στις επιδράσεις της τριζεπατίδης (σε δόσεις έως 15 mg/εβδομάδα) τόσο στη σκελετική μυϊκή μάζα όσο και στη μυϊκή λειτουργία σε άτομα με παχυσαρκία. Σε αντίθεση με τις υπάρχουσες μελέτες, που εστιάζουν κυρίως σε παραμέτρους σύστασης σώματος, η παρούσα μελέτη διερευνά τη σχέση μεταξύ της σημαντικής φαρμακολογικά επαγόμενης απώλειας βάρους και των μεταβολών στις λειτουργικές δοκιμασίες της σαρκοπενίας.

Με τον τρόπο αυτό επιχειρεί να καλύψει ένα κρίσιμο κενό γνώσης και να αναδείξει τη σημασία της μυοσκελετικής υγείας στο πλαίσιο της φαρμακοθεραπείας της παχυσαρκίας.

3.2.3 Σπουδαιότητα

Ποια είναι η σημασία της απόρριψης ή της αποδοχής της ερευνητικής υπόθεσης (βιβλιογραφική τεκμηρίωση, εάν απαιτείται); Πώς η αποκτούμενη γνώση από την ολοκλήρωση της διατριβής προωθεί την υπάρχουσα γνώση, αλλά και τη μελλοντική έρευνα στο συγκεκριμένο χώρο;

Εύρος αριθμού λέξεων: 100 - 250

Η αποδοχή ή απόρριψη της ερευνητικής υπόθεσης αναμένεται να βοηθήσει στην κατανόηση της επίδρασης της τριζεπατίδης στη μυϊκή λειτουργία και στη σαρκοπενία σε άτομα με παχυσαρκία. Εάν η υπόθεση επιβεβαιωθεί—δηλαδή, εάν αποδειχθεί ότι η σημαντική φαρμακολογικά επαγόμενη απώλεια βάρους συνοδεύεται από μεταβολές στη μυϊκή λειτουργία—θα αναδειχθεί η ανάγκη συστηματικής παρακολούθησης της μυοσκελετικής υγείας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτό θα ενισχύσει την έννοια ότι η αξιολόγηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας δεν πρέπει να περιορίζεται μόνο στη

μείωση του σωματικού βάρους, αλλά να περιλαμβάνει και τις λειτουργικές δοκιμασίες της σαρκοπενίας.

Αντίθετα, εάν δεν παρατηρηθούν αρνητικές επιδράσεις στη μυϊκή λειτουργία, τα ευρήματα θα υποστηρίξουν την ασφάλεια της τριζεπατίδης ως προς τη διατήρηση της μυϊκής λειτουργίας, παρά την απώλεια βάρους. Σε κάθε περίπτωση, η μελέτη θα καλύψει ένα σημαντικό κενό στη βιβλιογραφία, καθώς τα υπάρχοντα δεδομένα για την επίδραση της τριζεπατίδης στη μυϊκή λειτουργία στον άνθρωπο είναι περιορισμένα, ενώ οι περισσότερες μελέτες εστιάζουν κυρίως σε παραμέτρους σύστασης σώματος.

Τα ευρήματα αναμένεται να συμβάλουν στη βελτίωση των θεραπευτικών στρατηγικών στην παχυσαρκία, υποστηρίζοντας πιο εξατομικευμένες προσεγγίσεις που λαμβάνουν υπόψη τη μυϊκή μάζα και λειτουργία. Επιπλέον, η μελέτη αυτή δύναται να αποτελέσει τη βάση για μελλοντικές έρευνες που θα διερευνήσουν τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της τριζεπατίδης στη σαρκοπενία.

Τμήμα 4: Μεθοδολογία

4.1 Είδος μελέτης

(π.χ. παρατήρησης, παρέμβασης, ασθενών-μαρτύρων). Βλέπε: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2689572/>.

Μπορεί να απαιτείται διαφορετικό είδος μελέτης για κάθε ερευνητικό ερώτημα. Εφόσον απαιτείται, να γίνεται αντιστοίχιση των ερευνητικών υποθέσεων με τα είδη μελετών που θα εφαρμοσθούν ώστε να τις διερευνήσουν.

Πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης κοόρτης.

4.2 Κριτήρια επιλογής του προς μελέτη πληθυσμού

Ορισμός των ομάδων μελέτης (π.χ. ασθενών, ελέγχου). Αναλυτικά και ακριβή κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού για κάθε μία από τις ομάδες μελέτης. Αντίστοιχη παράθεση των κριτηρίων εισαγωγής, εάν πρόκειται για μελέτες πειραματοζώων, κυτταρικών σειρών ή μετα-έρευνας.

Κριτήρια Συμμετοχής:

Ενήλικες ηλικίας άνω των 30 ετών με BMI ≥ 40 kg/m²

Κριτήρια Αποκλεισμού:

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1)

Χρόνια νεφρική νόσος

Ηπατική ανεπάρκεια

Καρδιακή ανεπάρκεια

Συνύπαρξη κακοήθειας

Προηγηθείσα βαριατρική ή γαστρεντερική επέμβαση με παράκαμψη εντέρου

Μη ελεγχόμενος υπο- ή υπερθυρεοειδισμός

Μη ελεγχόμενος υπο- ή υπερπαραθυρεοειδισμός

Εγκυμοσύνη ή γαλουχία

Οξεία ή χρόνια παγκρεατίτιδα

Σοβαρή γαστροπάρεση ή άλλη σοβαρή διαταραχή γαστρεντερικής κινητικότητας

Πρόσφατη χρήση άλλου αγωνιστή του υποδοχέα GLP-1, εντός 6 μηνών πριν από την ένταξη.

Χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν τη μυϊκή μάζα ή λειτουργία τους τελευταίους 6 μήνες, όπως γλυκοκορτικοειδή, αναβολικά στεροειδή, τεστοστερόνη κτλ

Νευρομυϊκά νοσήματα, περιφερική νευροπάθεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο με υπολειμματικό έλλειμμα, νόσος Parkinson, μυοπάθειες, σοβαρή οστεοαρθρίτιδα ή άλλη πάθηση που επηρεάζει τη μυϊκή λειτουργία ή την ικανότητα βάδισης.

4.3 Ερευνητικό πρωτόκολλο (διάγραμμα ροής)

Συνοπτική περιγραφή των σταδίων διεξαγωγής του ερευνητικού σκέλους της μελέτης. Πέραν της περιγραφής, είναι επιθυμητή η συνοπτική παρουσίαση του ερευνητικού πρωτοκόλλου με ένα διάγραμμα.

Διάγραμμα της μελέτης

Το διάγραμμα της μελέτης περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια.

Όλοι οι επιλέξιμοι συμμετέχοντες θα συμπληρώνουν το έντυπο της συγκατάθεσης κατόπιν λεπτομερούς ενημέρωσης για το πρωτόκολλο της μελέτης.

Επίσκεψη 1

Κατά την πρώτη επίσκεψη θα γίνει καταγραφή του ιστορικού από τον ασθενή

- Ιατρικό ιστορικό (τρέχον και παρελθόν) όσον αφορά συνοδές παθήσεις και φαρμακευτική αγωγή.

- Καταγραφή και μέτρηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων (Υψος, Βάρος, Δείκτης Μάζας Σώματος [BMI], λόγος περιμέτρου μέσης προς ισχίων (WHR), λόγος περιμέτρου μέσης προς το ύψος (WHtR))
- Συμπλήρωση των εξής ερωτηματολογίων: SARC-F (αξιολόγηση σαρκοπενίας), SF-36 (αξιολόγηση ποιότητας ζωής), Perceived Stress Scale – 14 (PSS-14) (αξιολόγηση χρόνιου στρες), όλα επικυρωμένα για τον ελληνικό πληθυσμό.
- Ανάλυση σύστασης σώματος μέσω βιοηλεκτρικής εμπέδησης (BIA).
- Μέτρηση βασικού μεταβολικού ρυθμού (Resting Metabolic Rate – RMR).
- Μέτρηση δύναμης χειρολαβής (Hand Grip Strength-HGS), δοκιμασία έγερσης από καρέκλα (chair stand test-CST) και ταχύτητα βάδισης (Gait speed-GS).
- Μέτρηση οστικής πυκνότητας (DXA) σε τρία σημεία (οσφυϊκή μοίρα και δύο ισχία) και ολόσωμη σάρωση (WBS).
- Αιμοληψία μετά από ολονύκτια νηστεία.

Μετά την ολοκλήρωση των εξετάσεων και των ερωτηματολογίων, θα δοθούν σε όλους τους συμμετέχοντες υποθερμιδικές διατροφικές οδηγίες σχεδιασμένες από την ίδια διαιτολογική ομάδα, με στόχο ενεργειακή πρόσληψη μειωμένη κατά 20-30% σε σχέση με τη συνολική ενεργειακή δαπάνη, όπως αυτή εκτιμάται από τον βασικό μεταβολικό ρυθμό. Επιπλέον, θα δοθούν οδηγίες για άσκηση. Οι συμμετέχοντες θα λάβουν αγωγή με τιρζεπατίδη όπου θα πραγματοποιείται μηνιαία επανεκτίμηση για πιθανή αύξηση της δόσης, ξεκινώντας από 2,5 mg εβδομαδιαίως, έως τη μέγιστη ανεκτή δόση, με στόχο τα 15 mg εβδομαδιαίως.

Επίσκεψη 2 – Παρακολούθηση στον 3ο μήνα

Θα καταγραφούν οι εξής παράμετροι:

Ιατρικό ιστορικό.

Καταγραφή και μέτρηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων (Υψος, Βάρος, Δείκτης Μάζας Σώματος [BMI], λόγος περιμέτρου μέσης προς ισχίων (WHR), λόγος περιμέτρου μέσης προς το ύψος (WHtR))

Βιοηλεκτρική εμπέδηση (BIA).

Μέτρηση δύναμης χειρολαβής (Hand Grip Strength-HGS), δοκιμασία έγερσης από καρέκλα (chair stand test-CST) και ταχύτητα βάδισης (Gait speed-GS).

Αιμοληψία μετά από ολονύκτια νηστεία.

Η συμμόρφωση στη διατροφή και το πρόγραμμα άσκησης αξιολογείται βάσει των αναφορών των ασθενών.

Επίσκεψη 3 – Παρακολούθηση στον 6ο μήνα

Θα καταγραφούν οι εξής παράμετροι:

Ιατρικό ιστορικό.

Καταγραφή και μέτρηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων (Υψος, Βάρος, Δείκτης Μάζας Σώματος [BMI], λόγος περιμέτρου μέσης προς ισχίων (WHR), λόγος περιμέτρου μέσης προς το ύψος (WHtR))

Βιοηλεκτρική εμπέδηση (BIA).

Συμπλήρωση ερωτηματολογίων: SARC-F, SF-36, PSS-14 (επικυρωμένα για τον ελληνικό πληθυσμό)

Μέτρηση δύναμης χειρολαβής (Hand Grip Strength-HGS), δοκιμασία έγερσης από καρέκλα (chair stand test-CST) και ταχύτητα βάδισης (Gait speed-GS).

Αιμοληψία μετά από ολονύκτια νηστεία.

DXA σε τρία σημεία, και WBS

Η συμμόρφωση στη διατροφή και το πρόγραμμα άσκησης αξιολογείται βάσει των αναφορών των ασθενών.

Επίσκεψη 4 – Παρακολούθηση στον 12ο μήνα

Θα καταγραφούν οι εξής παράμετροι:

Ιατρικό ιστορικό.

Καταγραφή και μέτρηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων (Υψος, Βάρος, Δείκτης Μάζας Σώματος [BMI], λόγος περιμέτρου μέσης προς ισχίων (WHR), λόγος περιμέτρου μέσης προς το ύψος (WHtR)

Βιοηλεκτρική εμπέδηση (BIA).

Συμπλήρωση ερωτηματολογίων: SARC-F, SF-36, PSS-14 (επικυρωμένα για τον ελληνικό πληθυσμό)

Μέτρηση δύναμης χειρολαβής (Hand Grip Strength-HGS), δοκιμασία έγερσης από καρέκλα (chair stand test-CST) και ταχύτητα βάδισης (Gait speed-GS).

Αιμοληψία μετά από ολονύκτια νηστεία.

DXA σε τρία σημεία, και WBS

Η συμμόρφωση στη διατροφή και το πρόγραμμα άσκησης αξιολογείται βάσει των αναφορών των ασθενών.

4.4 Περιγραφή της παρέμβασης

(Εφαρμόζεται μόνο σε μελέτες παρέμβασης).

Σαφής περιγραφή της φύσης της παρέμβασης και των χαρακτηριστικών της [π.χ. τυφλοποίηση, τυχαιοποίηση, intention-to-treat ή/και perprotocol ανάλυση, ομάδες ελέγχου (control)].

4.5 Περιγραφή των μετρούμενων μεταβλητών

Παράθεση των μεταβλητών που θα καταγραφούν σύμφωνα με το ερευνητικό πρωτόκολλο. Είναι επιθυμητή η επισύναψη της φόρμας καταγραφής δεδομένων (dataentryform).

A. Δημογραφικά και Κλινικά Χαρακτηριστικά

- Ηλικία (έτη)
- Φύλο (άνδρας/γυναίκα)
- Ιστορικό νόσου (περιλαμβανομένων μεταβολικών, καρδιαγγειακών, σκελετικών, ενδοκρινικών και αναπνευστικών διαταραχών)
- Εμμηνόπαυσιακή κατάσταση (για τις γυναίκες: προεμμηνόπαυσιακή/μετεμμηνόπαυσιακή)
- Φαρμακευτική αγωγή (τρέχουσα και παρελθούσα, συμπεριλαμβανομένων γλυκοκορτικοειδών και άλλων)
- Κάπνισμα (ενεργός/πρώην/ποτέ)
- Κατανάλωση αλκοόλ (μέσος όρος μονάδων/εβδομάδα)

B. Ανθρωπομετρικές Μετρήσεις

- Βάρος (kg)
- Ύψος (cm)
- Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) (kg/m^2)
- Περίμετρος μέσης (cm)
- Περίμετρος ισχίων (cm)
- Λόγος περιμέτρου μέσης προς ισχίων (WHR), λόγος περιμέτρου μέσης προς το ύψος (WHtR)

C. Παράμετροι Σύστασης Σώματος

Μετρήσεις με DXA-WBS και Βιοηλεκτρική Εμπέδηση (BIA):

- Ολική λιπώδης μάζα (kg και %)
- Σπλαχνικό λίπος
- Άλιπη μάζα (kg)
- Άλιπη μάζα άκρων (kg)
- Οστική πυκνότητα (BMD) στις:
- Οσφυϊκή μοίρα (L1–L4)

- Μηριαίο αυχένα
- Συνολικό ισχίο
- Οστικό περιεχόμενο (BMC)

D. Εργαστηριακές Μετρήσεις (από πρωινό δείγμα νηστείας)

- Γλυκόζη (mg/dL)
- Ινσουλίνη (μU/mL)
- HbA1c (%)
- Λιπιδαιμικό προφίλ:
 - ο Ολική χοληστερόλη (mg/dL)
 - ο LDL-χοληστερόλη (mg/dL)
 - ο HDL-χοληστερόλη (mg/dL)
 - ο Τριγλυκερίδια (mg/dL)
- Ασβέστιο (διορθωμένο για την αλβουμίνη, mg/dL)
- Φωσφόρος (mg/dL)
- 25-Υδροξυβιταμίνη D [25(OH)D] (ng/mL)
- Παραθορμόνη (PTH) (pg/mL)
- Αλβουμίνη (g/dL)
- Κρεατινίνη (mg/dL)
- Ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1) (ng/mL)
- Αδιπονεκτίνη (μg/mL)
- Λεπτίνη (ng/mL)
- Μυοστατίνη (ng/ml)
- Ολική τεστοστερόνη (nmol/L)
- Σφαιρίνη δέσμευσης ορμονών φύλου (nmol/L)

F. Εκτίμηση Σαρκοπενίας

Σύμφωνα με τα κριτήρια EWGSOP2:

- Hand Grip Test (kg)
- Chair Stand Test (χρόνος για 5 επαναλήψεις, δευτερόλεπτα)
- GaitSpeed (m/s σε απόσταση 4 μέτρων)

G. Ερωτηματολόγια

- Ερωτηματολόγιο SARC-F (screening για σαρκοπενία)
- Ερωτηματολόγιο Health Survey Questionnaire Short Form-36 (SF-36) (αξιολόγηση ποιότητας ζωής σε οκτώ άξονες)
- Κλίμακα Perceived Stress Scale (PSS-14) (εκτίμηση ψυχολογικού στρες)

4.6 Περιγραφή των μεθόδων μέτρησης που θα χρησιμοποιηθούν

Αναφορά μόνο στις εξειδικευμένες τεχνικές / μεθόδους (αυτές που υπερβαίνουν το επίπεδο του μέσου αναγνώστη/κριτή του ερευνητικού πρωτοκόλλου).

Εύρος αριθμού λέξεων: **50 -500**

Η σύσταση σώματος θα αξιολογηθεί με ολόσωμη μέτρηση διπλής ενεργειακής απορρόφησης ακτίνων Χ (DXA), η οποία αποτελεί ακριβή και επικυρωμένη μέθοδο για την ποσοτικοποίηση της λιπώδους μάζας, της άλιπης μάζας και της οστικής πυκνότητας, επιτρέποντας τον υπολογισμό δεικτών σαρκοπενίας όπως ο δείκτης σκελετικής μυϊκής μάζας (RSMI).

Η μυϊκή λειτουργία θα εκτιμηθεί μέσω της δύναμης χειρολαβής (Hand Grip Strength, HGS), της δοκιμασίας έγερσης από καρέκλα (Chair Stand Test, CST) και της ταχύτητας βάρδισης (Gait Speed, GS), οι οποίες αποτελούν καθιερωμένες και επικυρωμένες δοκιμασίες σύμφωνα με τα κριτήρια του European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2).

4.7 Αποτελέσματα έκβασης

Σαφής παράθεση των μεταβλητών που τίθενται ως πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Αντιστοιχισή τους με τις ερευνητικές υποθέσεις. Εάν είναι περισσότερα από ένα, να αριθμηθούν. Γιατί επιλέχθηκαν ως τέτοια;

Πρωτογενές Καταληκτικό Σημείο:

Αλλαγές στη δύναμη χειρολαβής (HGS) στους 6 μήνες:

Ο κύριος στόχος είναι η αξιολόγηση των μεταβολών στη δύναμη χειρολαβής, ενός βασικού δείκτη μυϊκής λειτουργίας και κεντρικού κριτηρίου για τη διάγνωση της σαρκωπενίας, κατά τη διάρκεια αγωγής με τριζεπατίδη στους 6 μήνες.

Δευτερεύοντα Καταληκτικά Σημεία:

Αλλαγές στις λειτουργικές δοκιμασίες σαρκωπενίας στους 6 και 12 μήνες:

Ο δευτερεύων στόχος είναι η αξιολόγηση των μεταβολών στη δοκιμασία έγερσης από καρέκλα (Chair Stand Test, CST) και στην ταχύτητα βάρδισης (Gait Speed, GS), οι οποίες αποτελούν κριτήρια για τη διάγνωση της σαρκωπενίας σύμφωνα με τα κριτήρια του European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2).

Συσχέτιση μεταβολών στη μυϊκή λειτουργία με την απώλεια σωματικού βάρους:

Αυτό το καταληκτικό σημείο αποσκοπεί στη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των μεταβολών στις δοκιμασίες μυϊκής λειτουργίας (HGS, CST, GS) και της απώλειας σωματικού βάρους, αντανακλώντας την επίδραση της φαρμακολογικά επαγόμενης απώλειας βάρους στη μυϊκή λειτουργία.

Συσχέτιση μεταβολών στις δοκιμασίες σαρκωπενίας με τις μεταβολές στην άλιπη μάζα:

Οι μεταβολές στις δοκιμασίες μυϊκής λειτουργίας θα συσχετιστούν με τις μεταβολές στην άλιπη μάζα, με στόχο την κατανόηση της σχέσης μεταξύ σύστασης σώματος και μυϊκής λειτουργίας.

Αιτιολόγηση Επιλογής των Καταληκτικών Σημείων:

Η δύναμη χειρολαβής επιλέχθηκε ως κύριο καταληκτικό σημείο, καθώς αποτελεί έναν αξιόπιστο και ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο αξιολόγησης της μυϊκής λειτουργίας και βασικό κριτήριο για τη διάγνωση της σαρκωπενίας σύμφωνα με τα κριτήρια του European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2).

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία—οι λειτουργικές δοκιμασίες και οι παράμετροι σύστασης σώματος—θα προσφέρουν συμπληρωματικές πληροφορίες για τις συνολικές επιδράσεις της τριζεπατίδης στη μυϊκή λειτουργία και στη σαρκωπενία σε άτομα με παχυσαρκία.

4.8 Προγραμματισμένη ανάλυση υποομάδων

Έχει από την αρχή της μελέτης αποφασισθεί ότι κάποια από τις ομάδες (π.χ. ομάδα ασθενών) θα διαιρεθεί με βάση κάποιο συγκεκριμένο χαρακτηριστικό (π.χ. ηλικία, φύλο).

Δεν έχει προγραμματιστεί εκ των προτέρων ανάλυση υποομάδων, καθώς η μελέτη περιλαμβάνει μία ενιαία ομάδα συμμετεχόντων που λαμβάνουν αγωγή με τριζεπατίδη.

Ωστόσο, διερευνητικές αναλύσεις ενδέχεται να πραγματοποιηθούν εκ των υστέρων (post hoc), με βάση δημογραφικά ή κλινικά χαρακτηριστικά (όπως φύλο, ηλικία ή βαθμός απώλειας σωματικού βάρους), εφόσον αυτό κριθεί σκόπιμο για την καλύτερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

4.9 Περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που θα εφαρμοσθούν για την εκτίμηση των πρωτεύοντων και δευτερευόντων αποτελεσμάτων έκβασης

Αναφορά των βασικών και εκτενέστερη ανάλυση των ειδικών στατιστικών δοκιμασιών (π.χ. βιοπληροφορική, αναλύσεις κόστους-οφέλους, κατασκευή μοντέλων). Αντιστοιχισή τους με τακύρια

αποτελέσματα έκβασης. Σε πρωτόκολα βασικής έρευνας να περιγραφεί επαρκώς η στατιστική μεθοδολογία που θα εφαρμοσθεί.

Εύρος αριθμού λέξεων: **250 -500**

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις θα πραγματοποιηθούν με τη χρήση του λογισμικού SPSS (έκδοση 27 ή νεότερη) και/ή του λογισμικού R. Τιμή p δύο όψεων $<0,05$ θα θεωρείται στατιστικώς σημαντική. Πριν από την ανάλυση, τα δεδομένα θα ελέγχονται ως προς την πληρότητά τους και, σε περίπτωση ελλειπόν τιμών, θα εφαρμόζονται κατάλληλες μέθοδοι διαχείρισης απολεσθέντων δεδομένων, όπως πολλαπλή συμπλήρωση, εφόσον το ποσοστό τους κρίνεται σημαντικό. Όλες οι συνεχείς μεταβλητές θα ελέγχονται ως προς την κανονικότητα της κατανομής τους με τη δοκιμασία Shapiro–Wilk. Οι συνεχείς μεταβλητές θα παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (SD) για κανονικά κατανεμημένα δεδομένα ή ως διάμεσος και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR) για μη κανονικά κατανεμημένα δεδομένα, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές θα παρουσιάζονται ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η μεταβολή στη δύναμη χειρολαβής (handgrip strength, HGS) στους 6 μήνες αγωγής με τριζεπατίδη. Η σύγκριση μεταξύ της αρχικής τιμής και της τιμής στους 6 μήνες θα πραγματοποιείται με paired t-test για κανονικά κατανεμημένα δεδομένα ή με τη δοκιμασία Wilcoxon signed-rank για μη κανονικά κατανεμημένα δεδομένα. Για τη διαχρονική αξιολόγηση της μεταβολής του HGS (baseline, 6 και 12 μήνες), θα χρησιμοποιείται ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (repeated measures ANOVA) ή, εφόσον δεν πληρούνται οι σχετικές παραδοχές ή υπάρχουν ελλιπή δεδομένα, γραμμικά μοντέλα μικτών επιδράσεων (linear mixed-effects models), με το άτομο ως τυχαία επίδραση.

Τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία περιλαμβάνουν τις μεταβολές στη δοκιμασία έγερσης από καρέκλα (chair stand test, CST) και στη δοκιμασία ταχύτητας βάδισης (gait speed test, GS) στους 6 και 12 μήνες. Οι μεταβολές αυτές θα αναλυθούν με παρόμοια προσέγγιση, χρησιμοποιώντας paired δοκιμασίες για συγκρίσεις δύο χρονικών σημείων και repeated measures ANOVA ή μικτά μοντέλα για τη διαχρονική ανάλυση.

Οι μεταβολές στις παραμέτρους σύστασης σώματος, συμπεριλαμβανομένων της άλιπης μάζας, της συνολικής λιπώδους μάζας και του σχετικού δείκτη σκελετικής μυϊκής μάζας (RSMI), θα αναλυθούν διαχρονικά με repeated measures ANOVA ή γραμμικά μοντέλα μικτών επιδράσεων, λαμβάνοντας υπόψη την ενδοατομική συσχέτιση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.

Για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της απώλειας σωματικού βάρους και των μεταβολών στη μυϊκή λειτουργία (HGS, CST, GS), θα χρησιμοποιηθούν αναλύσεις συσχέτισης με τους συντελεστές Pearson ή Spearman, ανάλογα με την κατανομή των δεδομένων. Αντίστοιχα, θα διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών στη μυϊκή λειτουργία και των μεταβολών στην άλιπη μάζα. Επιπλέον, θα εφαρμοστούν γραμμικά μοντέλα παλινδρόμησης για να εκτιμηθεί εάν η ποσοστιαία απώλεια σωματικού βάρους ή η μεταβολή της άλιπης μάζας προβλέπουν τη μεταβολή της μυϊκής δύναμης ή της φυσικής απόδοσης.

Η πιθανή εμφάνιση ή επιδείνωση σαρκοπενίας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, εφόσον οριστεί με βάση τα κριτήρια EWGSOP2, θα αναλυθεί με κατάλληλες δοκιμασίες για συζευγμένα κατηγορικά δεδομένα (δοκιμασία McNemar). Σε περίπτωση περαιτέρω διερεύνησης παραγόντων κινδύνου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί λογιστική παλινδρόμηση.

Τα στατιστικά μοντέλα θα προσαρμόζονται, όπου κρίνεται απαραίτητο, για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, η αρχική τιμή των υπό μελέτη δεικτών και η ποσοστιαία μεταβολή του σωματικού βάρους. Οι στατιστικές παραδοχές θα ελέγχονται σε όλα τα μοντέλα, ενώ όπου υπάρχει βιολογική τεκμηρίωση θα εξετάζονται όροι αλληλεπίδρασης. Η απεικόνιση των διαχρονικών μεταβολών θα πραγματοποιείται με κατάλληλες γραφικές παραστάσεις, όπως γραφήματα γραμμών με διαστήματα εμπιστοσύνης.

<p>4.10 Υπολογισμός μεγέθους δείγματος <i>Γιατί επιλέχθηκε οι ομάδες της μελέτης να έχουν το συγκεκριμένο μέγεθος; Ο υπολογισμός πρέπει να έχει γίνει με βάση την πρωτεύουσα ερευνητική υπόθεση και το(α) αντίστοιχο(α) κύριο(α) αποτέλεσμα(τα) έκβασης. Πώς τεκμηριώνεται η αναμενόμενη διαφορά μεταξύ των ομάδων (βιβλιογραφική αναφορά); Σε περίπτωση μη ύπαρξης δεδομένων, αυτά θα πρέπει να αντληθούν από συγγενή πεδία. Στις ελάχιστες περιπτώσεις όπου υπάρχει παντελής έλλειψη δεδομένων, απαιτείται να προηγηθεί η διενέργεια πιλοτικής μελέτης (https://s4be.cochrane.org/blog/2017/07/31/pilot-studies/). Ποια μέθοδος και πιο λογισμικό χρησιμοποιήθηκαν; Επιθυμητή η επισύναψη εικόνας (printscreen) με τον υπολογισμό μεγέθους δείγματος από το πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε. Έχουν ληφθεί υπόψη οι πιθανές αποχωρήσεις από τη μελέτη (drop-outs) και η ανάλυση υποομάδων;</i></p>
<p>Ο υπολογισμός του μεγέθους δείγματος για την παρούσα μελέτη βασίστηκε στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, δηλαδή στη μεταβολή της δύναμης χειρολαβής (handgrip strength, HGS) στους 6 μήνες θεραπείας με τιρζεπατίδη. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν επαρκή δημοσιευμένα δεδομένα ειδικά για την επίδραση της τιρζεπατίδης στη μυϊκή λειτουργία σε ενήλικες με παχυσαρκία, ως κλινικά σημαντική θεωρήθηκε σχετική μεταβολή της τάξης του 20% στη δύναμη χειρολαβής, με βάση κλινική εκτίμηση και δεδομένα από συγγενή πεδία. Η προσέγγιση αυτή κρίθηκε καταλληλότερη από τη χρήση απόλυτων διαγνωστικών ορίων, δεδομένου ότι τα καθιερωμένα cut-offs προέρχονται κυρίως από γηριατρικούς πληθυσμούς και εμφανίζουν σημαντική ετερογένεια μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών και μεθοδολογιών μέτρησης. Με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5% ($\alpha=0,05$) και στατιστική ισχύ 80%, εκτιμήθηκε ότι απαιτούνται περίπου 40 αξιολογήσιμοι συμμετέχοντες για την ανίχνευση κλινικά σημαντικής μεταβολής στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Λαμβάνοντας υπόψη πιθανό ποσοστό αποχώρησης της τάξης του 15–20%, ο τελικός στόχος ένταξης ορίστηκε σε 50 ασθενείς.</p>
<p>4.11 Τόπος διεξαγωγής μελέτης <i>Είναι ο τόπος διεξαγωγής της μελέτης ο ενδεικνυόμενος (ενδεικτικά: υπάρχουν εξοπλισμός, στρατολόγηση ασθενών, ύπαρξη τεχνογνωσίας); Θα απαιτηθεί τμήμα της μελέτης να διεξαχθεί σε επιπρόσθετους χώρους (κλινικές, εργαστήρια, ιδιωτικοί ή δημόσιοι χώροι); Επιβεβαίωση της λήψης των σχετικών αδειών και της υπογραφής των συμφώνων συνεργασίας.</i></p>
<p>Η μελέτη θα διεξαχθεί σε τρία ανεξάρτητα ενδοκρινολογικά κέντρα που λειτουργούν στο πλαίσιο νοσοκομειακών δομών τρίτοβάθμιας φροντίδας υγείας, τα οποία διαθέτουν την απαραίτητη υποδομή και τεχνογνωσία για τη διενέργεια της μελέτης. Η στρατολόγηση των συμμετεχόντων θεωρείται εφικτή, λόγω της συστηματικής παρακολούθησης ασθενών με παχυσαρκία στα εν λόγω κέντρα. Θα ληφθούν όλες οι απαραίτητες εγκρίσεις πριν την έναρξη της μελέτης.</p>
<p>4.12 Επιπρόσθετοι ερευνητές <i>Θα απαιτηθεί η συνεργασία επιπρόσθετων ερευνητών, εκτός από τους αναφερόμενους; Να αιτιολογηθεί η συμμετοχή τους.</i></p>
<p>Όχι</p>
<p>4.13 Ηθική <i>Για κάθε μελέτη απαιτείται έγκριση από Επιτροπή Βιοηθικής. Απαιτούνται επιπρόσθετες άδειες (ενδεικτικά Επιστημονικό Συμβούλιο Νοσοκομείου, Κτηνιατρική Υπηρεσία, Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Εθνική Αρχή Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής); Πώς θα διασφαλισθούν τα προσωπικά δεδομένα των συμμετεχόντων ομάδων (General Data Protection Regulation (EU) 2016/679 (GDPR); Ποιοι θα έχουν πρόσβαση στη/στις βάση/εις δεδομένων και για πόσο χρονικό διάστημα; Πώς θα εξασφαλισθεί η τήρηση του απορρήτου; Το «Έντυπο ενημέρωσης και συγκατάθεσης συμμετεχόντων» να κατατεθεί ως συμπληρωματικό έγγραφο του παρόντος «Ερευνητικού Πρωτοκόλλου».</i></p>
<p>Η μελέτη έχει εγκριθεί από την αρμόδια Ανεξάρτητη Ερευνητική Επιτροπή του ενός νοσοκομείου, ενώ εκκρεμεί η έγκριση από τις αντίστοιχες επιτροπές των υπόλοιπων δύο συμμετεχόντων κέντρων.</p>

Όσον αφορά την προστασία των προσωπικών δεδομένων, η μελέτη είναι σύμφωνη με τον Γενικό Κανονισμό για την Προστασία Δεδομένων (GDPR) (ΕΕ) 2016/679. Όλα τα προσωπικά και ιατρικά δεδομένα των συμμετεχόντων θα γίνουν ανώνυμα και θα αποθηκευτούν με ασφάλεια σε κρυπτογραφημένες βάσεις δεδομένων. Μόνο εξουσιοδοτημένο προσωπικό της μελέτης, συμπεριλαμβανομένης της ερευνητικής ομάδας και των ορισμένων διαχειριστών δεδομένων, θα έχει πρόσβαση στα δεδομένα. Η πρόσβαση θα είναι αυστηρά περιορισμένη στη διάρκεια της μελέτης και θα υπόκειται σε συμφωνίες εμπιστευτικότητας.

Όλοι οι συμμετέχοντες θα λάβουν ένα «Έντυπο Ενημέρωσης και Συγκατάθεσης Συμμετέχοντα» που περιγράφει λεπτομερώς τη μελέτη, συμπεριλαμβανομένων των δικαιωμάτων τους και των θεμάτων που σχετίζονται με την προστασία των προσωπικών τους δεδομένων. Το έγγραφο αυτό θα υποβληθεί ως συμπληρωματικό μέρος του πρωτοκόλλου της μελέτης.

Τμήμα 5: Δυνατότητες πραγματοποίησης

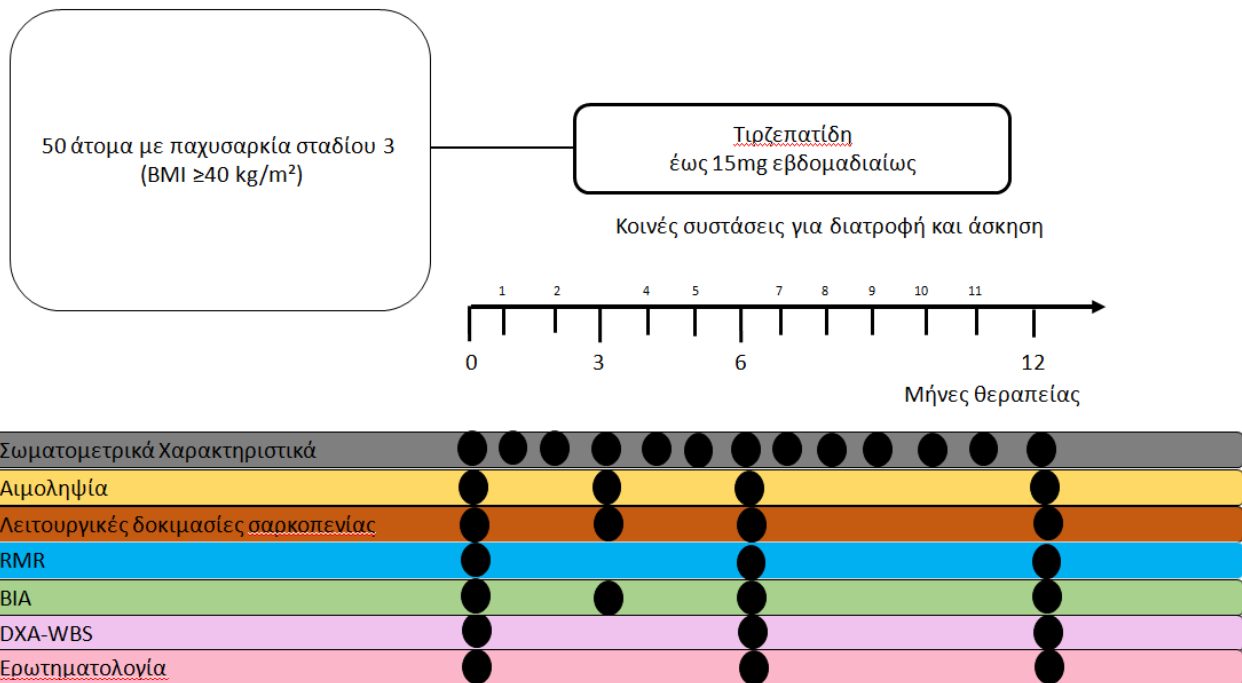
5.1 Προβλεπόμενος χρόνος ολοκλήρωσης με βάση το διαθέσιμο αριθμό περιστατικών

Χρόνος που θα απαιτηθεί από την έναρξη έως την ολοκλήρωση της στρατολόγησης των υποκειμένων της μελέτης. Τεκμηρίωση με σχετικά δεδομένα.

Η περίοδος συλλογής του δείγματος των ατόμων με παχυσαρκία θα διαρκέσει έως έναν χρόνο και θα ακολουθήσει επιπλέον 1 έτος στενής παρακολούθησης.

5.2 Αναλυτικό χρονοδιάγραμμα ολοκλήρωσης

Προτείνεται η δημιουργία διαγράμματος Gantt (<https://www.gantt.com> και <https://support.microsoft.com/el-gr/topic/παρουσίαση-δεδομένων-σε-γράφημα-gantt-στο-excel-f8910ab4-ceda-4521-8207-f0fb34d9e2b6>).



5.3 Προϋπολογισμός και πηγές χρηματοδότησης

Να κατατεθεί σχέδιο προϋπολογισμού με αναφορά στα έξοδα που απαιτούνται (ενδεικτικά: συσκευές που απαιτείται να αγοραστούν, αναλώσιμα, λογισμικό, έξοδα αποστολής δειγμάτων, έξοδα δημοσιεύσεων) (Παράρτημα 1). Πώς αναμένεται να καλυφθούν τα επιπρόσθετα έξοδα;

1. Εξοπλισμός

Δυναμόμετρο χειρός Jamar (Jamar Hydraulic Hand Dynamometer)

Εφάπαξ αγορά: €420/συσκευή

Ποσότητα: 3 (ένα ανά κέντρο)

Σύνολο: €1.260

2. Απεικονιστικός έλεγχος (DXA Whole-Body Scan)

Κόστος απόσβεσης ανά μέτρηση: €30

50 συμμετέχοντες × 3 μετρήσεις = 150 μετρήσεις

Σύνολο: €4.500

3. Εργαστηριακές εξετάσεις

Κόστος ανά σετ εξετάσεων ανά χρονικό σημείο: €20

50 συμμετέχοντες × 4 χρονικά σημεία = 200 σετ

Σύνολο: €4.000

4. Αποθήκευση και επεξεργασία δειγμάτων

Κόστος ανά δείγμα: €10

200 δείγματα

Σύνολο: €2.000

-
- Εξοπλισμός: €1.260
 - DXA: €4.500
 - Εργαστηριακές εξετάσεις: €4.000
 - Αποθήκευση/επεξεργασία: €2.000

Συνολικό κόστος: **€11.760**

Η αιτούμενη χρηματοδότηση θα καλύψει το μεγαλύτερο μέρος των άμεσων ερευνητικών δαπανών, ενώ το υπολειπόμενο ποσό θα υποστηριχθεί από εσωτερικούς πόρους των συμμετεχόντων κέντρων

Τμήμα 6: Στρατηγική δημοσιεύσεων και βιβλιογραφία

6.1 Δημοσιεύσεις που θα προκύψουν από το ερευνητικό έργο που θα αναληφθεί

Σε περιοδικά ποιων πεδίων θα υποβληθούν οι δημοσιεύσεις;

Ποια η στρατηγική των δημοσιεύσεων (θα προκύψουν ανασκοπικές δημοσιεύσεις; Θα προκύψουν πρωτογενείς δημοσιεύσεις; Θα υπάρξουν δημοσιεύσεις σχετικά με την ανάπτυξη τεχνικών;).

Ποιες οι προτεραιότητες (πού και πότε θα υποβληθούν οι δημοσιεύσεις που θα προκύψουν από την ερευνητική εργασία);

Σχέδιο Δημοσιεύσεων

Τα ευρήματα από το ερευνητικό έργο θα υποβληθούν σε επιστημονικά περιοδικά υψηλού impact factor, τα οποία εξειδικεύονται στην παχυσαρκία, τη σαρκοπενία και τη μυοσκελετική υγεία. Τα συγκεκριμένα περιοδικά στα οποία θα υποβληθούν οι δημοσιεύσεις περιλαμβάνουν τα: Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (JCEM), Diabetes, Obesity and Metabolism, Clinical Nutrition, Osteoporosis International και Frontiers in Endocrinology.

Στρατηγική Δημοσιεύσεων

Πρωτογενείς Δημοσιεύσεις:

Η πλειονότητα των δημοσιεύσεων θα επικεντρώνεται σε πρωτότυπη έρευνα, παρουσιάζοντας τα κύρια ευρήματα σχετικά με τις επιδράσεις της τριζεπατίδης στη μυϊκή λειτουργία και στη σαρκοπενία, καθώς και στις παραμέτρους σύστασης σώματος σε άτομα με παχυσαρκία. Ιδιαίτερη έμφαση θα δοθεί στη διερεύνηση των λειτουργικών δοκιμασιών της σαρκοπενίας, όπως η δύναμη χειρολαβής, η δοκιμασία έγερσης από καρέκλα και η ταχύτητα βάρδισης. Τα άρθρα αυτά θα στοχεύουν στη συνεισφορά νέας γνώσης στο πεδίο, καλύπτοντας το υφιστάμενο κενό σχετικά με τις επιδράσεις των νεότερων φαρμακευτικών θεραπειών απώλειας βάρους στη μυϊκή λειτουργία.

Συστηματική Ανασκόπηση (Review):

Προβλέπεται η εκπόνηση μίας συστηματικής ανασκόπησης, η οποία θα συνοψίζει την υπάρχουσα γνώση σχετικά με τις επιδράσεις των αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1 και των διπλών αγωνιστών των υποδοχέων GLP1/GIP στη σκελετική μυϊκή μάζα και λειτουργία. Η ανασκόπηση αυτή θα συμβάλει στη σύνθεση της βιβλιογραφίας και θα παρέχει το απαραίτητο επιστημονικό υπόβαθρο για την ερμηνεία των ευρημάτων της παρούσας μελέτης.

Προτεραιότητες

Η προτεραιότητα θα δοθεί στην υποβολή των πρωτογενών ερευνητικών άρθρων, με στόχο τη συνεισφορά στη διερεύνηση των επιδράσεων της τριζεπατίδης στη μυϊκή λειτουργία και στη σαρκοπενία. Η υποβολή των πρωτογενών δημοσιεύσεων προγραμματίζεται εντός 6–12 μηνών από την ολοκλήρωση της συλλογής και ανάλυσης των δεδομένων.

Η συστηματική ανασκόπηση θα υποβληθεί νωρίτερα από τις πρωτογενείς ερευνητικές εργασίες, προκειμένου να τεκμηριωθεί το θεωρητικό υπόβαθρο και να ενισχυθεί η επιστημονική τοποθέτηση της μελέτης στο διεθνές ερευνητικό πεδίο.

6.2 Βιβλιογραφία

Μορφοποίηση, όπως προτείνεται από το περιοδικό "NewEnglandJournalofMedicine":

(<https://paperpile.com/s/the-new-england-journal-of-medicine-citation-style/>).

Επικέντρωση σε πρόσφατες και σημαντικές δημοσιεύσεις.

Οι βιβλιογραφικές αναφορές θα πρέπει να παραπέμπουν σε συγκεκριμένα σημεία εντός του κειμένου.

*Αριθμός βιβλιογραφικών αναφορών: **20 - 40***

- 1) Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:288-298.
- 2) Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics* 2015;33:673-689.
- 3) Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16-31.
- 4) Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Obes Facts* 2022;15:321-335.
- 5) Prado CM, Batsis JA, Donini LM, Gonzalez MC, Siervo M. Sarcopenic obesity in older adults: a clinical overview. *Nat Rev Endocrinol* 2024;20:261-277.
- 6) Li CW, Yu K, Shyh-Chang N, Jiang Z, Liu T, Ma S, et al. Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass: descriptive review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022;13:781-794.
- 7) Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387:205-216.
- 8) 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. *Lancet* 2023;402:613-626.
- 9) Look M, Dunn JP, Kushner RF, Cao D, Harris C, Gibble TH, et al. Body composition changes during weight reduction with tirzepatide in the SURMOUNT-1 study of adults with obesity or overweight. *Diabetes Obes Metab* 2025;27:2720-2729.
- 10) Sattar N, McMurray JJV. Tirzepatide and muscle composition changes in people with obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025;13:181-183.
- 11) Messina C, Albano D, Gitto S, Tofanelli L, Bazzocchi A, Ulivieri FM, et al. Body composition with dual energy X-ray absorptiometry: from basics to new tools. *Quant Imaging Med Surg* 2020;10:1687-1698.
- 12) Shepherd JA, Ng BK, Sommer MJ, Heymsfield SB. Body composition by DXA. *Bone* 2017;104:101-105.
- 13) Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A, Iellamo F, Siervo M, Pietrobelli A. Assessment of body composition in health and disease using bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry: a critical overview. *Contrast Media Mol Imaging* 2019;2019:3548284.
- 14) Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:531-532.
- 15) Tsekoura M, Billis E, Tsepis E, Lampropoulou S, Beaudart C, Bruyère O, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Greek version of the SARC-F for evaluating sarcopenia in Greek older adults. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2020;20:505-512.
- 16) Belfield AE, Hanson ED, Delmonico MJ, Cauley JA, Cawthon PM, Cooper C, et al. Sarcopenia prevalence using handgrip strength or chair stand test in the updated EWGSOP2 definition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2024;79:glae086.
- 17) Verstraeten LMG, de Haan NJ, Verbeet E, van Wijngaarden JP, Meskers CGM, Maier AB. Handgrip strength rather than chair stand test should be used to diagnose sarcopenia in geriatric rehabilitation inpatients: RESORT. *Age Ageing* 2022;51:afac242.
- 18) Schluessel S, Schuetz T, Geisler C, Sieber CC, Volkert D, Wirth R. Sarcopenic obesity using the ESPEN and EASO consensus statement criteria of 2022: results from the KORA-Age study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2023;14:2678-2689.
- 19) Danielewicz AL, dos Santos LP, Gonzalez MC, Bielemann RM. Analysis of sarcopenic obesity prevalence and diagnostic agreement according to the 2022 ESPEN and EASO consensus in hospitalized older adults with severe obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1366229.
- 20) Montalvão-Sousa TM, Borba VZC, Moreira CA, Boguszewski CL, de Castro GRW, Sanches PRS, et al. Sarcopenic obesity defined by the ESPEN and EASO consensus statement in older women: risk of falls and bone mineral density implications. *Arch Gerontol Geriatr* 2024;124:105444.
- 21) Wu Q, Zhang X, Yang M, Wang Y, Zhang X, Li Y, et al. Association of low muscle mass index and sarcopenic obesity with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2024;32:1025-1036.
- 22) Borba VZC, Moreira CA, Boguszewski CL. Sarcopenic obesity: a review. *Arch Endocrinol Metab* 2024;68:e230125

- 23) Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. PLoS One. 2014;9(12):e113637.
- 24) McGrath RP, Kraemer WJ, Vincent BM, Hall OT, Peterson MD. Muscle strength and sarcopenia: a review of measurement methods. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018;9(2):213–224.
- 25) Bohannon RW. Minimal clinically important difference for grip strength: a systematic review. J Phys Ther Sci. 2019;31(1):75–78.

Παράρτημα1: Προϋπολογισμός

α/α	Δαπάνη <i>Αναλώσιμα, αντιμισθίες, μετακινήσεις, δημοσιεύσεις</i>	Ποσό (euros)
1.	Εξοπλισμός Δυναμόμετρο χειρός Jamar (Jamar Hydraulic Hand Dynamometer) Εφάπαξ αγορά: €420/συσκευή Ποσότητα: 3 (ένα ανά κέντρο)	1.260
2.	Απεικονιστικός έλεγχος (DXA Whole-Body Scan) Κόστος απόσβεσης ανά μέτρηση: €30 50 συμμετέχοντες × 3 μετρήσεις = 150 μετρήσεις	4.500
3.	Εργαστηριακές εξετάσεις Κόστος ανά σετ εξετάσεων ανά χρονικό σημείο: €20 50 συμμετέχοντες × 4 χρονικά σημεία = 200 σετ	4.000
4.	Αποθήκευση και επεξεργασία δειγμάτων Κόστος ανά δείγμα: €10 200 δείγματα	2.000
	Σύνολο	11.760