

2023美國糖尿病學會年會

發表最新體重管理研究-SURMOUNT

在減重和降糖上表現卓越的新一代治療藥物

Tirzepatide

林昆正醫師、張毓泓醫師、徐慧君護理師、馮淑燕營養師、楊顯欽心理師
李氏聯合診所-體重管理中心

概述

Tirzepatide(商品名 Mounjaro)是一種新一代的藥物，用於治療第2型糖尿病和肥胖症。屬於類升糖素胜肽1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和葡萄糖依賴型胰島素釋放胜肽 (glucose dependent insulinotropic polypeptide, GIP) 的雙受體促效劑融合蛋白，具有雙重機制，可以同時增加胰島素分泌、抑制葡萄糖生成和抑制胃排空，從而有效降低血糖和體重。GLP-1和GIP都是由腸道內分泌的激素(腸泌素)，它們在調節血糖和食慾方面發揮重要作用。近日召開的第83屆美國糖尿病學會(ADA)學術會議，公布了最新的 SURMOUNT 2 研究結果，提供了更多關於減重及降糖上的有效性和安全性的成果。

背景

糖尿病和肥胖症是全球日益嚴重的健康問題。傳統的糖尿病治療包括口服降血糖藥物和注射胰島素，但這些方法在控制血糖和體重方面存在一些限制;尤其在以胰島素和TZD (thiazolidinedione) 治療的患者常面臨體重增加的困境。與沒有第2型糖尿病的人相比，第2型糖尿病的肥胖患者要大幅減重更具挑戰性。腸泌素類的治療藥物出現，為這個問題帶來了解決的方法。最近討論度最高的類升糖素胜肽1受體促效劑 (Glucagon-like

peptide-1 receptor agonist, GLP-1 RA) 是諾和諾德 (Novo Nordisk) 公司在2017年由美國FDA核准的Semaglutide(商品名 Ozempic)，除了在降糖減重上的亮眼表現，2020年Ozempic也獲得FDA核可用於降低已知有心臟病的第2型糖尿病成人患者的心血管風險。Semaglutide並在2022年推出減重專用的劑型(商品名Wegovy)，特斯拉執行長伊隆·馬斯克最近就表示他以Wegovy成功減重了9公斤。

Tirzepatide的療效

Tirzepatide是由Eli Lilly（禮來製藥）公司研發的一種長效型雙重腸泌素（twincretin），一週施打一次於皮下。根據過去臨床試驗的結果，Tirzepatide在第2型糖尿病和肥胖症患者中有令人印象深刻的療效，效果與當紅的Semaglutide相比絲毫不遜色。已在2022年5月和9月分別取得美國FDA和歐盟在第2型糖尿病治療的許可。

在治療第2型糖尿病方面，Tirzepatide顯示出優於傳統口服降血糖藥物和胰島素的療效。它可以有效降低空腹血糖和餐後血糖，改善胰島素敏感性，並在一定程度上抑制體重增加。此外，Tirzepatide還具有心血管保護的潛力，可以減少發生心血管事件的風險。

對於肥胖症的治療，Tirzepatide被證明是一種有效的藥物。它可以減少體重，改善體組成，並改善相關的代謝指標，如血壓和血脂。與其他治療肥胖症的藥物相比，Tirzepatide的效果更加顯著，並且對於肥胖症和糖尿病的患者都是安全的。

SURMOUNT的研究結果

為評估Tirzepatide在過重、肥胖、早期糖尿病，第2型糖尿病患者治療中的療效和安全性，Lilly公司進行了一系列名為SURMOUNT的重要研究。這項研究是一項隨機、雙盲、對照研究。排除由其他內分泌疾病引起的肥胖，以及有甲狀腺髓質癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 或多發性內分泌腫瘤第 2 型 (multiple endocrine neoplasia syndrome type 2, MEN-2) 家族史或個人史的受試者。

SURMOUNT-1 (NCT04184622) 的主要研究期已完成，納入了 2539 名非糖尿病成年人。參與者按 1:1:1:1 的比例隨機分配到Tirzepatide (5、10 或 15 毫克) 或安慰劑，以研究tirzepatide 對體重的影響。

SURMOUNT-2 (NCT04657003) 包括 938 名患有第2型糖尿病、BMI ≥ 27 、HbA1c 7% 至 10% 且在篩選前 ≥ 3 個月接受穩定治療的成人 (不包括DPP 4抑制劑、口服 GLP-1 受體激動劑或任何注射療法)。參與者被隨機分配接受 72 週的治療，以 1:1:1 的比例接受Tirzepatide (10 或 15 毫克) 或安慰劑，以評估 Tirzepatide 對 T2D 族群體重管理的影響。

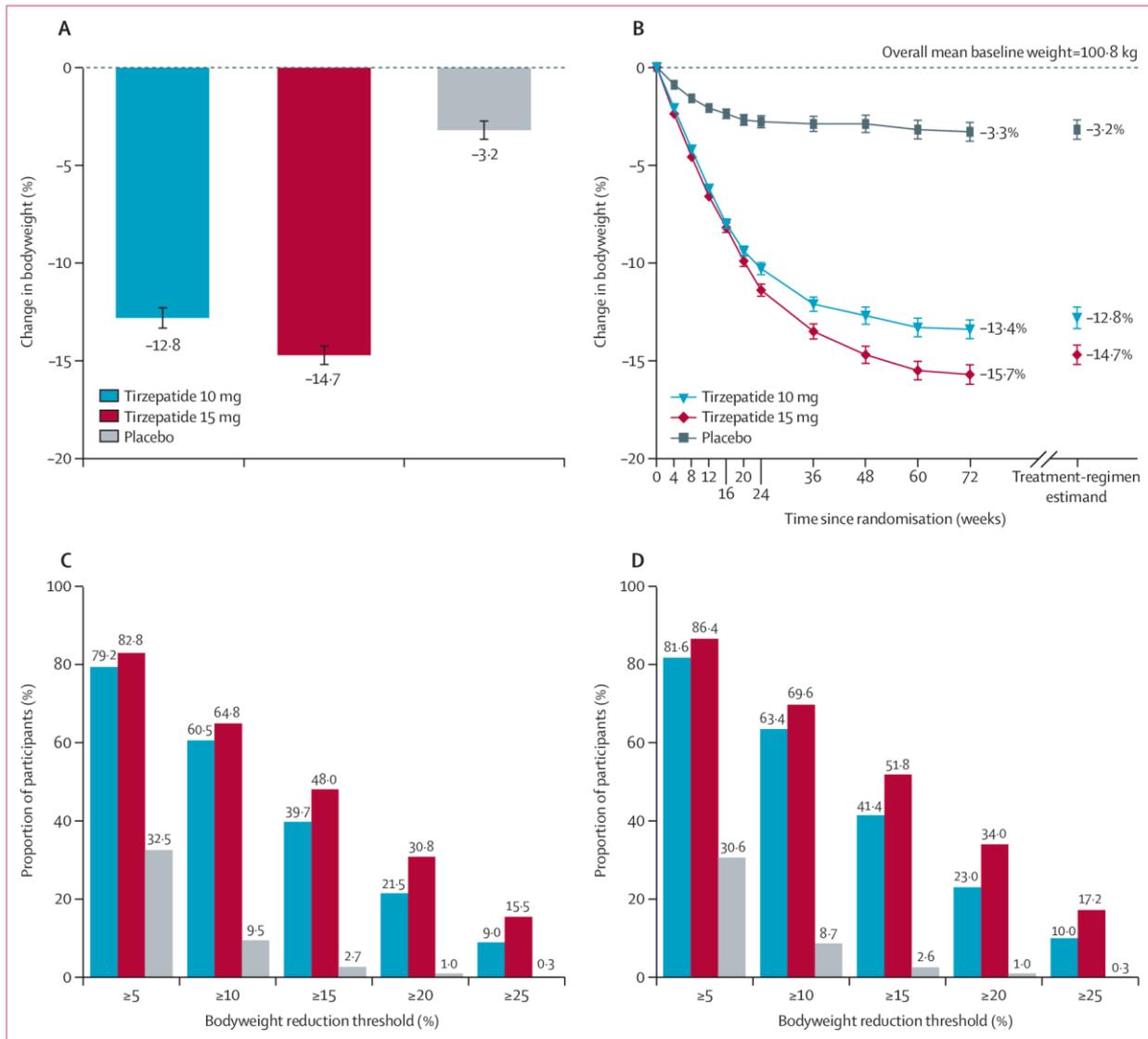
SURMOUNT-3 (NCT04657016) 包括 806 名非糖尿病成年人，他們接受為期 12 週的生活方式改變計劃的引導期。12 週後體重減輕 $\geq 5\%$ 的人 (約 600 名受試者) 被隨機分配到 72 週的治療組，以1:1的比例接受 10 mg 或 15 mg Tirzepatide或安慰劑組，以評估Tirzepatide合併生活方式改變對於體重的療效。

SURMOUNT-4 (NCT04660643) 包括 783 名無糖尿病成人，他們接受了 36 週的Tirzepatide起始治療，研究人員以及受試者皆知曉正在進行的治療，以達到 10 或 15 mg 的最大耐受劑量。完成起始治療的受試者 (約 600 人) 以 1:1 的比例隨機分配，繼續使用最大耐受劑量的Tirzepatide，或是改用安慰劑再持續 52 週，以評估體重減輕的維持情況。

SURMOUNT-1 和 SURMOUNT - 2 是確立療效和安全性的研究；SURMOUNT-3 和 SURMOUNT - 4 為最大耐受劑量的研究。

SURMOUNT-2 在今年年初完成了研究，主要療效指標為在 72 週內讓體重減少的百分比及體重下降 $\geq 5\%$ 的百分比。次要療效指標為體重減輕 $\geq 10\%$ 、 $\geq 15\%$ 的百分比，HbA1c，血脂，腰圍，血壓等心血管風險指標。參與者平均年齡為 54.2 歲 (SD 10.6)，476 名 (51%) 女性，710 名 (76%) 是白種人，561 名 (60%) 是西班牙裔或拉丁裔。平均基線體重 100.7 kg (SD 21.1)，BMI 36.1 kg/m² (SD 6.6)，HbA1c 8.02% (SD 0.89)。肥胖和糖尿病持續時間為 17.7 年 (SD 11.5) 和 8.5 年 (SD 6.5)。250 名 (27%) 參與者接受磺酰脲類藥物治療。追蹤 72 週，與安慰劑組 (N=315) 相比，tirzepatide 10 mg 組 (N=312) 和 15 mg 組 (N=311) 均展現出顯著的體重下降，三組患者的體重分別減少 3.2%、12.8% 和 14.7% (圖一 A、B)。Tirzepatide 10 mg 組和 15 mg 組分別有 79% (n=247) 和 83% (n=257) 的參與者在 72 週時體重減輕了 5% 以上，安慰劑組則為 32% (n=102)。與安慰劑組的參與者相比，更多的 tirzepatide 組參與者體重較基線降低了 10% 以上、15% 以上、20% 以上、25% 以上 (圖一 C、D)。

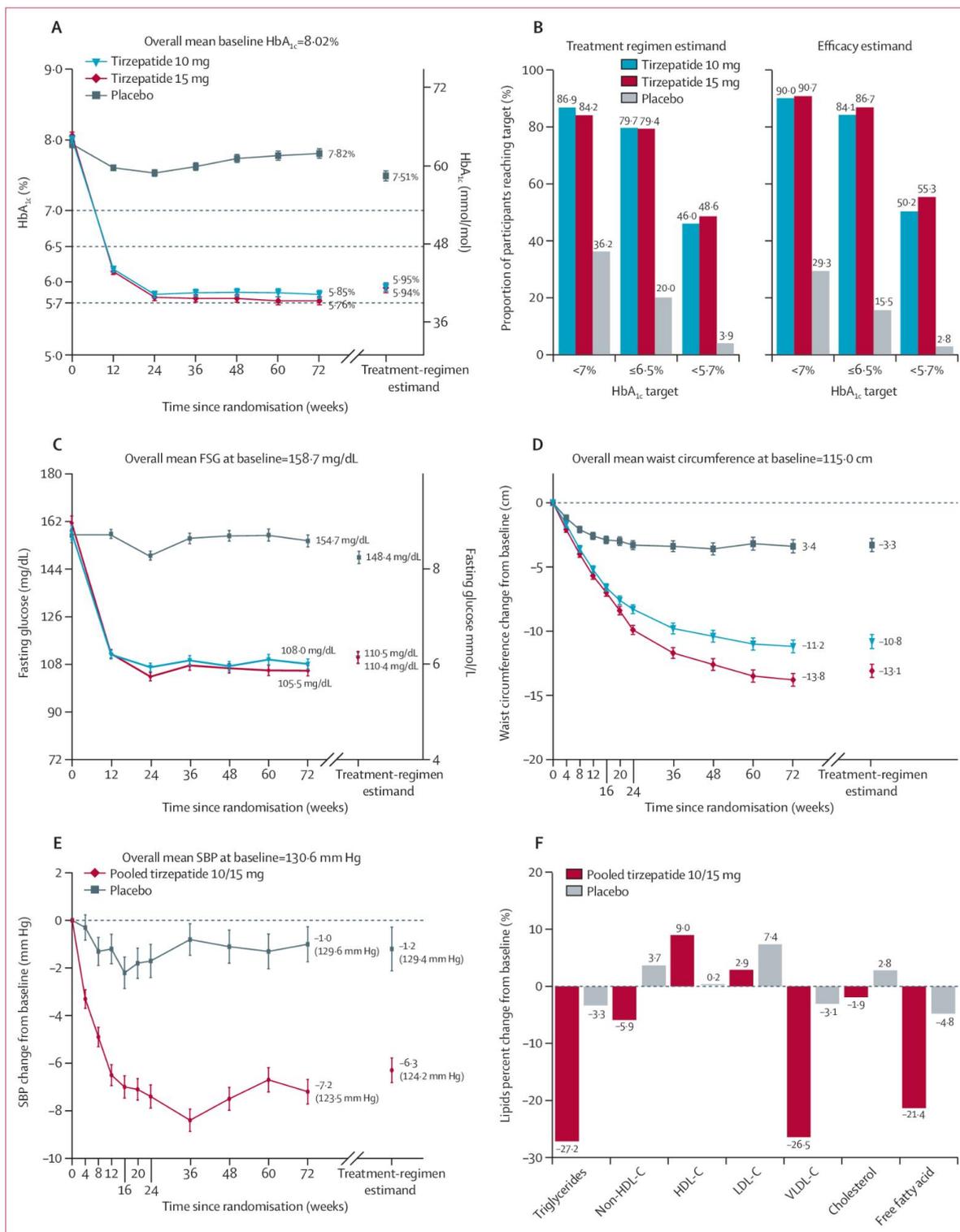
Lee's Clinic



圖一

所有次要療效指標也都達到有顯著意義的差異。使用 tirzepatide 10 mg 時，HbA1c 改善了 -2.1% (SE 0.06)；使用 tirzepatide 15 mg 時，HbA1c 改善了 -2.1% (SE 0.07)，安慰劑組為 -0.5% (SE 0.07)。第 72 週時，tirzepatide 10 mg、tirzepatide 15 mg 和安慰劑組的平均 HbA1c 分別為 6.0%、5.9% 和 7.5% (圖二 A)。與安慰劑相比，第 72 週時，每組中 HbA1c 達到低於 7.0%、6.5% 以下或低於 5.7% 的參與者比例，tirzepatide 10 mg 組和 tirzepatide 15 mg 組顯著高於安慰劑組 (圖二 B)。空腹血糖、腰圍及收縮壓也得到改善 (圖二 C、D、E)。Tirzepatide 治療 (包含 10 mg 和 15 mg) 與安慰劑相比，空腹三酸甘油酯 ($-27.$

2% 對比 -3.3% ; $p < 0.0001$) , HDL 膽固醇 (9.0 % vs 0.2% ; $p < 0.0001$) , 以及非 HDL 膽固醇 (-5.9% vs 3.7% ; $p < 0.0001$; 圖二 F) 接得到顯著的改善。



圖二

事後檢定(post-hoc analysis)顯示，在第 72 週，只服用一種或沒有使用降血糖藥物的參與者比例在tirzepatide 10 mg 和15 mg 組從 62% (n=193) 和 62% (n=193) 分別增加到 67% (n=208)和 68% (n=213)，安慰劑組則從 58% (n=182) 下降至 47% (n=149)。相反的，接受兩種或多種降血糖藥物治療的參與者比例在tirzepatide 10 mg 和15 mg 組從 38% (n=119) 和 38% (n=118) 下降至 33% (n=104) 和 32% (n=98)，安慰劑組從 42% (n=133) 增加到 53% (n=166)。

此外，Tirzepatide在SURMOUNT研究中的安全性表現良好。常見的不良事件包括輕度至中度的胃腸道症狀，例如噁心、嘔吐和腹瀉。然而，這些不良事件通常是輕微且暫時的，並且在研究期間內可以被有效處理。

結論

第 2 型糖尿病體重管理上的建議是減輕至少 5% 體重，但更大幅度的體重減輕已被證實可以帶來額外的臨床益處，除了控制血糖、也能改善心臟及代謝的危險因子、提高生活品質、甚至能夠造成糖尿病的緩解。總體而言，SURMOUNT 2 研究提供了有力的證據，支持Tirzepatide作為第2型糖尿病治療的有效選擇。它展示了Tirzepatide在降低血糖和體重方面的卓越效果，並且對於那些需要改善血糖控制並減輕體重的患者具有潛在的益處。此外，Tirzepatide的安全性佳，這對於患者的長期治療和依從性非常重要。

參考資料：

1. 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 Prof W Timothy Garvey, MD Juan P Frias, MD Ania M Jastreboff, MD Prof Carel W le Roux, MD Prof Naveed Sattar, MD Diego Aizenberg, MD et al. Published: June 26, 2023 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01200-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01200-X)
2. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, Kushner RF, Chao AM, Machineni S, Dunn J, Chigutsa FB, Ahmad NN, Bunck MC. Obesity (Silver Spring). 2023 Jan;31(1):96-110. doi: 10.1002/oby.23612. Epub 2022 Dec 7.



Lee's Clinic