

# 從學術角度來看使用腸泌素做為減重治療的 相關注意事項

禾馨民權婦幼診所 黃峻偉醫師

肥胖盛行率在過去幾十年急速上升，對人類健康帶來威脅。然而，針對肥胖的治療，在過去已知的治療方式，包括各種的飲食運動等生活習慣調整，以及藥物治療，很難達到理想的治療效果。然而這一切，在腸泌素藥物的出現後，有了轉機。相較於過去的減重藥物，新一代的腸泌素有顯著的減重效果，這讓腸泌素於全世界掀起一陣炫風。

目前相當多的學術研究結果揭露新一代腸泌素類藥物的減重成效，但還有更多應用層面的問題有待解決。在這篇文章裡，我們將藉由過往的論文研究，來探討臨床上體重過重者或肥胖者會面臨到的現實問題。


目前已被美國美國食藥署核准用於體重控制的腸泌素有三種：第一種是每天注射一次的Liraglutide，此成分在國內目前有已取得血糖治療藥證的胰妥善以及已取得減重治療藥證的善纖達；第二種是Semaglutide，此成分在國內有每週注射一次的胰妥讚Ozempic針劑和每日服用的口服劑型瑞倍適Rybelsus，二者均已取得血糖治療藥證。除胰妥讚和瑞倍適外，另有週纖達Wegovy，已取得藥證，但是尚未正式上市；第三種是

每週注射一次的Tirzepatide，目前有已取得血糖治療藥證，但尚未在台上市的猛健樂Mounjaro，及已取得美國食藥署減重治療藥證的Zepbound。因為Semaglutide和Tirzepatide有較好的減重和血糖控制效果，本文將主要以這兩個成分來探討並加入部分Liraglutide的資料。

## 是否可以短期使用

無論使用腸泌素，或是生活習慣減重，許多人都會問一個問題：「能不能用這個方式持續三到六個月就不要用，之後也不會復胖？」對於這個問題，有幾個研究可以做為參考。

一篇2021年發表在新英格蘭醫學期刊的研究(1)，195位受試者先進行八週的低熱量飲食（每日800大卡），體重至少減少5%以上，接著所有受試者分成四組：一組不做任何的積極介入（安慰劑組）、一組接受Liraglutide每日3.0mg劑量注射（Liraglutide組）、一組積極的運動但不接受藥物（積極運動組）、一組接受積極的運動及Liraglutide 每日3.0mg劑量注射（運動加Liraglutide組）。結果顯示，研究前八週接受低熱量飲食控制時，所有受試者體重平均減少



13.1公斤（約12%體重）。研究開始一年後，安慰劑組復胖6.1公斤，積極運動組復胖2.0公斤，Liraglutide組體重減少0.7公斤，運動加Liraglutide組體重減少3.4公斤。與沒有積極介入的安慰劑組比較，其他三組的體重變化都有顯著差異。

Semaglutide上市前的第三期研究系列中的STEP 4研究結果(2)發表在2021年美國醫學會期刊(JAMA)。所有受試者者共902位，先進行20週的藥物治療，其中包括16週的劑量調整及4週的劑量維持，將Semaglutide劑量提高至最高每週2.4mg。再將所有受試者分成安慰劑組和持續使用藥物組，持續進行一年。前20週的介入試驗結果，所有受試者平均減少10.6%體重，後續一年的試驗結果，安慰劑組增加6.9%體重，持續使用藥物者減少7.9%體重。

Tirzepatide上市前的第三期研究中的SURMOUNT-4研究(3)發表在2023年美國醫學期刊(JAMA)，也做類似的設計，在開始試驗的前36週藥物介入，所有受試者共670位，平均減少20.9%體重，持續使用Tirzepatide者一年後能再減少5.5%體重，但安慰劑組則增加14.0%體重。

這三項研究中，第一項研究是先用非常積極的生活習慣介入，快速減重後，以腸泌素或運動繼續維

持；後兩項研究則是藥物減重幾個月後，維持藥物使用。其中安慰劑組並非什麼都不做，仍需維持傳統建議的熱量減少及運動。雖然這三項研究的安慰劑組都沒有回到一開始研究前的體重，但是與研究初期積極介入相比，安慰劑組都有復胖的現象，藥物的介入能維持不復胖。這些研究的結果雖不能反映在所有體重過重或肥胖者的減重成果，但是可以說明對於多數體重過重或肥胖者而言，不論使用何種方式減重，在3到6個月短時間內達到體重下降之後，若沒有藥物的介入，多數在一年左右會面臨復胖的風險。這是在有嚴謹的研究設計及醫療團隊介入追蹤下的結果，在沒有醫療團隊長期介入追蹤下的真實世界，復胖的嚴重程度和復胖比例可能更高。

從以上這幾個實驗可回推在實務中的減重門診，針對體重過重及肥胖者的減重計畫，不能只規劃短時間3到6個月的時程。必須與病患討論一年以上的長期治療目標，如果沒有長期的介入，有很高的比例將面臨復胖的風險。

對臨床照護團隊而言，病人需要長期的回診追蹤，也意味著肥胖患者的體重控制並不適合走急性病的照護模式，更該考慮導入慢性病的照護模式來做體重控制。

**是否可以不需要搭配生活習慣調整**



Semaglutide 和 Tirzepatide 這兩種具有顯著減重效果的腸泌素，在上市前的第三期研究，分別有兩個相似且可供比較的有趣研究。

Semaglutide 的 STEP 1(4) 和 STEP 3(5) 研究，都是挑選體重過重或是肥胖但沒有糖尿病的患者，使用相同的劑量調整方式，但是 STEP 1 所有受試者都是全程接受每日飲食減少 500 大卡和每週運動至少 150 分鐘的生活習慣介入。而 STEP 3 則是在前 8 週接受每日 1000 到 1200 大卡的飲食控制，後續以每日 1200 到 1800 大卡飲食維持，運動強度則是研究全程維持每週 200 分鐘的運動。在 STEP 1 中，安慰劑組一年內減少 2.4% 體重，藥物介入組減少 14.9% 體重，兩組差距 12.4%。STEP 3 的安慰劑組減少 5.7% 體重，藥物介入組減少 16.0% 體重，兩組差距 10.3%。

Tirzepatide 的 SURMOUNT 1(6) 和 SURMOUNT 3(7) 研究也是做類似的實驗設計。在 SURMOUNT 1 研究中，所有受試者全程均接受每日飲食減少 500 大卡及每週運動至少 150 分鐘介入。而 SURMOUNT 3 研究則是所有受試者先接受 12 週每日 1200 至 1500 大卡熱量攝取飲食控制，其後改為每日減少 500 大卡熱量攝取，另外研究全程每週至少 150 分鐘運動。在 SURMOUNT 1 研究中，安慰劑組一年後減少 3.1% 體重，

Tirzepatide 介入組(每週 15mg)減少 20.9% 體重，兩組差距 17.8%。SURMOUNT 3 研究中，前 12 週所有受試者減少 6.9% 體重，後續一年安慰劑組增加 2.5% 體重，而 Tirzepatide 介入組則減少 18.4% 體重，兩者差距 20.8%。

由 Semaglutide 和 Tirzepatide 的上述研究，及前面提到的 Liraglutide(1) 這些相似的研究設計來看，生活習慣改變的越多，能降低的體重越多，而合併藥物的介入能讓體重下降的效果更好。

因為醫學倫理的關係，研究中這些體重過重及肥胖受試者，即使是安慰劑組，也會安排營養師給予飲食及運動介入。因此無法從學術研究結果去推斷若僅給予腸泌素藥物而不做任何生活習慣改變，甚至大吃大喝，是否仍有體重減少的效果。但是從這些生活習慣介入程度不同的研究可以看出，生活習慣改變與藥物減重，兩者有相輔相成的效果。生活習慣改變越多，體重越能進一步下降。而這些體重過重及肥胖患者，往往已飽受體重帶來的身體折磨，若能有更多的體重下降，對於病人長期健康來說一定有幫助。

基於上述的原因，醫療團隊在幫助體重過重及肥胖者的減重過程中，不可單純仰賴藥物的減重效果，應同時加上生活習慣的介入，方能收到更好的減重成效。

## 是否可以快速看到減重效果？

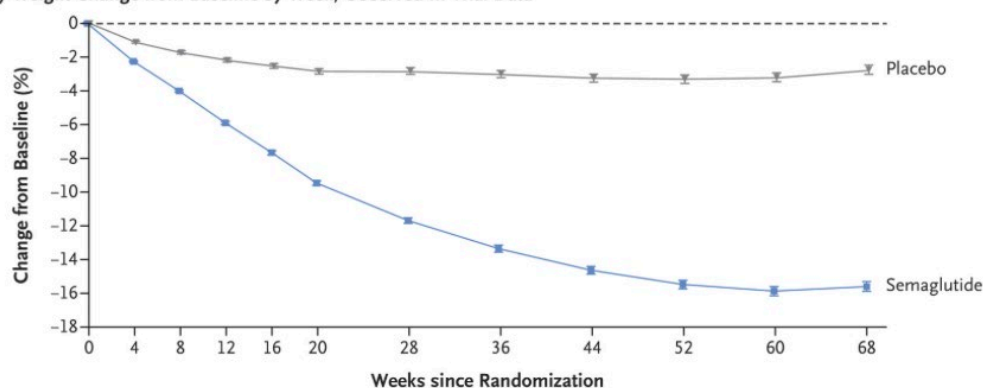
Semaglutide 和 Tirzepatide 這類每週一次的腸泌素與其他較早上市的腸泌素比較，其半衰期有很大的差異。Semaglutide 半衰期為160小時，Semaglutide為116小時。

根據STEP 1 (4) 研究的結果 (圖一)，A圖是所有參與實驗者 (In-trial) 體重的變化 (包括因為副作用而停藥但是仍然持續在研究中的參與者)，在使用 Semaglutide 大約一年 (60週) 時

達到最低點，至68週仍維持持平，B圖則顯示持續接受 Semaglutide 注射者 (On-treatment) 體重的變化，可見在用藥超過一年後，仍然能觀察到體重持續下降。

使用 Tirzepatide 的

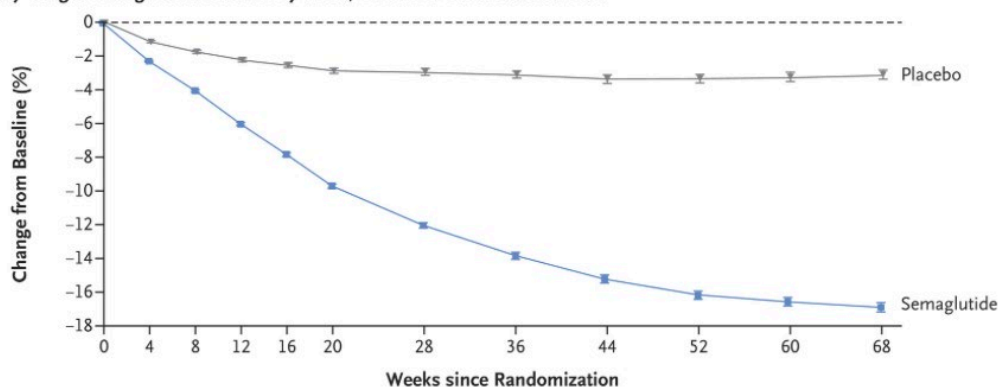
A Body Weight Change from Baseline by Week, Observed In-Trial Data



**No. at Risk**

Placebo	655	649	641	619	615	603	592	571	554	549	540	577
Semaglutide	1306	1290	1281	1262	1252	1248	1232	1228	1207	1203	1190	1212

B Body Weight Change from Baseline by Week, Observed On-Treatment Data



**No. at Risk**

Placebo	655	647	637	613	607	593	576	555	529	520	514	499
Semaglutide	1306	1283	1259	1225	1206	1193	1176	1166	1135	1115	1100	1059

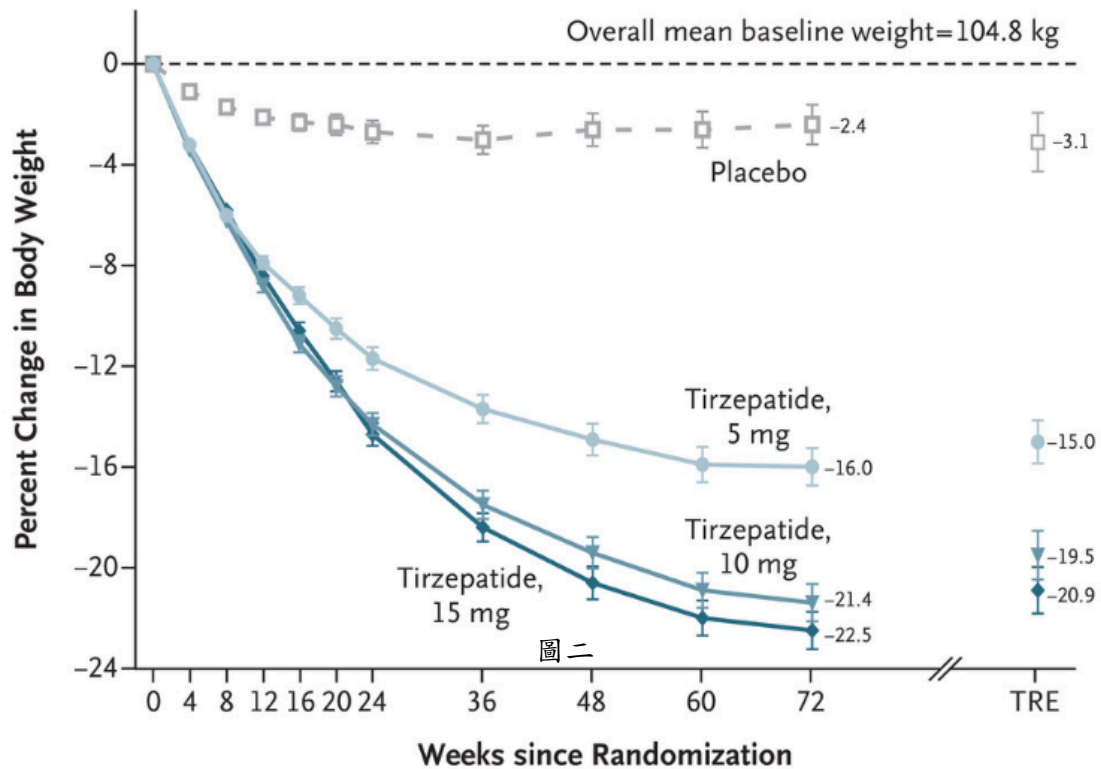
圖一

圖二

SURMOUNT-1(6) 研究也能看到類似的變化 (圖二)，用藥組超過一年仍能觀察到體重持續下降。

出，降低體重能改善三高以及減少藥物的使用。但是減重往往是最難達成的目標，腦袋對體重控制的

**B Percent Change in Body Weight by Week (efficacy estimand)**



圖二

從STEP 1與SURMOUNT-1研究結果可以看出，一週一次的腸泌素，對於體重過重及肥胖者使用時的減重效果可以持續達一年左右。所以在使用這類藥物時，應該要讓病患知道，使用後大約在半年到一年左右才看的到較明顯效果，初期的體重下降可能並不明顯。


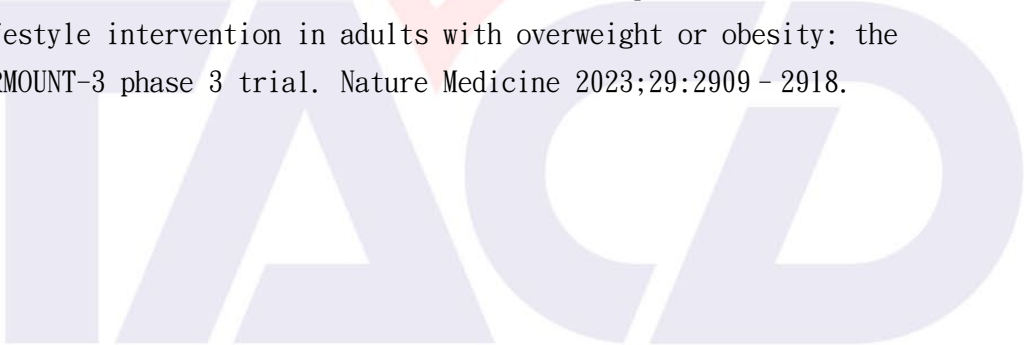
### 結論

體重過重及肥胖人口目前佔成年人口的1/3以上，肥胖也已被WHO認證是一種慢性疾病。肥胖常常伴隨三高的發生。許多研究也指

Set point理論及熱量的調控，讓成功維持體重不復胖變得相當困難。新一代腸泌素的出現，讓我們在面臨肥胖時有了強而有力的武器。但是在臨床使用中，也面臨了上述的臨床困境。Semaglutide和Tirzepatide目前都有全球缺藥的問題，但是從過去的研究結果，我們可以先了解可能遇到的實際困境，在未來面對病人時，更能夠利用這些知識幫助病人成功減少體重，改善肥胖帶來的疾病折磨。

### 參考資料：

1. Julie R. Lundgren, Charlotte Janus, et al. Healthy Weight Loss

- 
- Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *N Engl J Med* 2021; 384:1719-1730.
2. Domenica Rubino, Niclas Abrahamsson et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity. *JAMA* 2021;325(14):1414-1425.
  3. Louis J. Aronne, Naveed Sattar, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity. *JAMA* 2024;331(1):38-48.
  4. John P.H. Wilding, Rachel L. Batterham, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021; 384:989-1002.
  5. Thomas A. Wadden, Timothy S. Bailey, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity. *JAMA* 2021;325(14):1403-1413.
  6. Ania M. Jastreboff, Louis J. Aronne, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387:205-216.
  7. Thomas A. Wadden, Ariana M. Chao, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nature Medicine* 2023;29:2909 - 2918.
- 
- 