

糖尿病醫學新知-期刊摘錄

凱程診所

張凱傑醫師

題目：Semaglutide in Adolescents with Obesity

中文：腸泌素 Semaglutide 在肥胖青少年的成效

作者：Daniel Weghuber, M.D., Timothy Barrett, Ph.D., Margarita Barrientos-Pérez, M.D, et al.

出處：N Engl J Med 2022; 387:2245-2257

前言：

兒童與青少年肥胖的問題日益嚴重，預期到 2030 年肥胖者會超過 2 億五千萬名。對於年輕族群，肥胖治療指引建議採多面向生活型態改善，但是大多成果有限且難以長期維持體重控制。此時可加入藥物治療，但是能選擇的藥品有限。美國 FDA 已許可 LIRAGLUTIDE，ORLISTAT，和 PHENTERMINE-TOPIRAMATE 等三種藥物用在大於 12 歲以上的青少年肥胖治療。

SEMAGLUTIDE 是 GLP-1 類似物，能夠經由降低食慾而達到飲食控制、減少熱量攝取而達到體重減輕的結果。此 STEP TEENS 試驗是研究肥胖青少年族群使用一周一次皮下注射的 SEMAGLUTIDE 加上生活調整介入，其效益及安全性為何？¹

方法：

此試驗為多國家，雙盲隨機，有安慰劑作對照組的臨床試驗，試驗期間自 2019 年 10 月至 2022 年 3 月在 37 個地區執行。此試驗都有取得受試者的父母等的知情同意書，按照規定的指示進行 12 周的生活調整介入，並以 2:1 的比例隨機分配到接受一周一次的皮下注射 semaglutide 2.4mg 或安慰劑達 68 周，semaglutide 的劑量在 16 周的期間內由 0.25mg 增加到 2.4mg，或是達到沒有感到無法接受之不良反應的最大劑量。

受試者的體重 BMI 在大於 95 百分比以上，或是在 85 百分比以上且至少有一個和體重相關的共病症，且受試者都經歷過至少一次飲食減重失敗的努力後才加入。試驗主要終點是看 68 周後和試驗起始點之 BMI 改變的百分比，次要終點是體重下降至少大於 5% 的比率。另外使用兒童版體重對生活品質影響問卷 (IWQOL-Kids) 作評估。

結果：

SEMAGLUTIDE 組共有 132 位受試者完成試驗，而安慰劑組有 64 位完成。SEMAGLUTIDE 組中有 87% 的受試者達到 2.4mg 的劑量。大部份受試者是女孩 (62%)、白人 (79%)，平均年齡是 15.4 歲，平均體重為 107.5 公斤。

在 BMI 及體重的結果上，semaglutide 組在 68 週中下降 16.1% 的體重，而安慰劑組則是增加 0.6% (見圖 A)。有 73% 的 SEMAGLUTIDE 組受試者至少下降 5% 以上的體重，有 62% 下降 10% 以上體重，53% 體重下降超過 15% 以上，甚至有 37% 的受試者可達到 20% 以上的體重降幅 (見圖 B)！

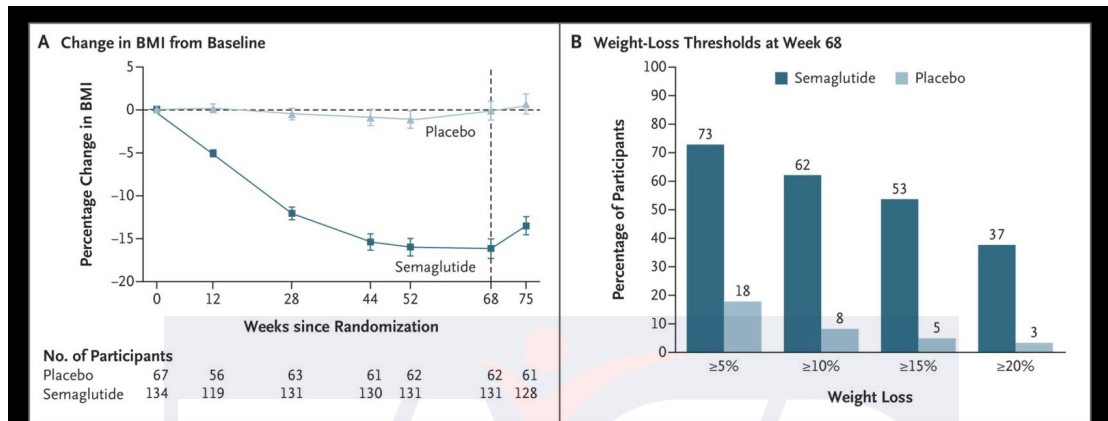


圖 A：使用 Semaglutide 後 BMI 變化¹

圖 B：68 周時體重下降達標之比例¹

而在 68 週之後，受試者的腰圍，糖化血色素，總膽固醇，低密度脂蛋白，三酸甘油脂和肝功能指數 (ALT)，SEMAGLUTIDE 組都低於安慰組。不過，血壓和高密度脂蛋白兩組則沒有差異性。

在體重相關的生活品質的指標上：semaglutide 組於 68 周後的總分和身體舒適度的類別中都有有所進步。

安全性：(見表 3)

不良事件的比率上，semaglutide 組有 79% (105/133)，安慰劑組是 82% (55/67)，不良事件率 semaglutide 較高 (每 100 人年有 435.7 對比於 362.9 事件)。腸胃道的症狀 (主要是噁心、嘔吐和腹瀉) 是主要最常見的 semaglutide 組不良事件，約有 62% 的受試者中出現。不過大多為輕度到中度，且多在 16 周劑量調整期間或之後幾天。嚴重的不良事件，semaglutide 組有 11%，而安慰組有 9%，但沒有致命的不良事件出現。semaglutide 組中有 4% 出現急性膽囊疾病 (膽結石)，也看到有澱粉酶 (amylase) 和脂肪酶 (lipase) 指數上升的情況。至於急性腎衰竭，糖尿病視網膜病變和嚴重低血糖則都沒有出現。

Event	Semaglutide (N = 133)			Placebo (N = 67)		
	no. of participants (%)	no. of events	events/100 person-yr	no. of participants (%)	no. of events	events/100 person-yr
Any adverse event	105 (79)	792	435.7	55 (82)	328	362.9
Serious adverse events	15 (11)	17	9.4	6 (9)	7	7.7
Adverse events leading to discontinuation of trial regimen	6 (5)	6	3.3	3 (4)	3	3.3
Gastrointestinal disorders	3 (2)	3	1.7	1 (1)	1	1.1
Fatal adverse events†	0	—	—	0	—	—
Adverse events reported in ≥5% of participants in either group‡						
Nausea	56 (42)	127	69.9	12 (18)	29	32.1
Vomiting	48 (36)	106	58.3	7 (10)	18	19.9
Diarrhea	29 (22)	54	29.7	13 (19)	19	21.0
Headache	22 (17)	52	28.6	11 (16)	20	22.1
Abdominal pain	20 (15)	32	17.6	4 (6)	4	4.4
Covid-19	16 (12)	17	9.4	10 (15)	10	11.1
Nasopharyngitis	16 (12)	21	11.6	7 (10)	12	13.3
Abdominal pain upper	11 (8)	19	10.5	9 (13)	12	13.3
Dizziness	10 (8)	13	7.2	2 (3)	3	3.3
Gastroenteritis	9 (7)	9	5.0	2 (3)	2	2.2
Constipation	8 (6)	8	4.4	1 (1)	1	1.1
Decreased appetite	8 (6)	8	4.4	3 (4)	4	4.4
Pyrexia	5 (4)	5	2.8	5 (7)	5	5.5
Acne	4 (3)	4	2.2	4 (6)	4	4.4
Cough	4 (3)	5	2.8	4 (6)	4	4.4
Fatigue	4 (3)	4	2.2	5 (7)	5	5.5
Contusion	2 (2)	2	1.1	5 (7)	5	5.5
Dysmenorrhea	2 (2)	3	1.7	4 (6)	7	7.7
Blood creatinine phosphokinase increased	1 (1)	1	0.6	4 (6)	4	4.4

表 3：不良事件反應¹

討論：

本次的試驗中，針對青少年肥胖者使用 2.4 毫克 SEMAGLUTIDE 治療加上生活調整介入，可下降 BMI 和體重達到 5%，甚至 20% 的門檻。其他體重相關的測量和心血管新陳代謝危險因子指標也都有所改善。高比率的完成率，以及青少年族群使用 semaglutide 的安全性和其他肥胖或體重過重成人的類似研究相較，有很一致性類似的結果。

對照過去其他的 GLP-1 類似物研究，本次 SEMAGLUTIDE 在 68 週時 BMI 下降 16.7%，相較於一天一次的 liraglutide 注射在青少年族群中使用 56 週後下降 4.6%。過往 ORLISTAT (360mg) 在青少年的試驗中，顯示降低絕對 BMI 值達 0.5-0.9，而本試驗中 semaglutide 下降 BMI 絕對值 6.0。不過這些試驗都並非是兩造對比 (head-to-head) 的比較，可能會因為受試者不同，試驗期間不同，或其他因素所影響，如 2019 年新冠疫情等。

在青少年的體重下降幅度達 17.4%，比起 STEP1 的成人研究的 12.4% 還多²。BMI, 三酸甘油酯, 總膽固醇等在青少年時期的危險因子和之後成年時期的心血管

事件會有相關連，而 semaglutide 對於這些新血管新陳代謝項目都能有所改善。此外，對於在生活品質方面，也改善了 IWQOL-Kids 在身體舒適度類別的分數，而過去在 liraglutide 和 phentermine-topiramate 的青少年肥胖試驗中並沒有看到此改善。

安全性方面，在青少年族群和其他在成人族群的試驗中觀察到的情況是一致的，沒有新的安全性事項被提出，如同預期，腸胃道的不良事件是最常見的，此試驗期間也沒有影響到生長和青春發育的狀況。

心得：

高劑量的 Semaglutide 2.4MG 過去在成人研究 STEP 系列中已看到其可達到的雙位數(15%左右)的減重效果³，其安全性也在試驗中都獲得證實。此產品目前正在申請藥證中，預計台灣在明年(2023年)可通過 TFDA 許可上市。此篇研究歸類為 STEP TEENS，主要是 SEMAGLUTIDE 2.4MG 運用在 12—17 歲的青少年肥胖中的效用與安全性研究，目前台灣已有 orlistat 和 liraglutide 等藥物核准用在青少年肥胖症的治療上，但是平均減重效果均沒有超過 10% 以上的體重降幅。若有 semaglutide 2.4mg 也同時核准在肥胖青少年身上使用，相信可以造福更多有體重控制困難的族群，而 GLP-1 類似物此類別藥物的安全性其實在過去也都被證實，本次的試驗中不意外的看到同樣的腸胃道副作用，但其他重大副作用並不大，也因為其劑量可以隨著病患的接受度適度調整，造就試驗的高完成率，未來在臨床使用上，也給予醫師和病患更多的治療彈性！

參考資料：

1. Daniel W., Timothy B. Margarita BP, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387:2245-2257.
2. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002.
3. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022;28(10):2083-2091.