

새로운 기전의 당뇨병 약제 Tirzepatide가 당뇨병 치료에 가져올 변화

김수경

경상국립대학교 의과대학 경상국립대학교병원 내분비내과

Tirzepatide, A New Antidiabetic Drug with Change in the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes

Soo Kyoung Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Abstract

Mounjaro® (tirzepatide) was approved by the U.S. Food and Drug Administration for type 2 diabetes treatment in August 2022. Tirzepatide, a synthetic peptide consisting of 39 amino acids, is a dual GLP-1 (glucagon-like peptide-1)/GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) receptor agonist. Tirzepatide showed marked reductions in glycated hemoglobin and body weight in the SURPASS study among participants with type 2 diabetes that surpassed existing diabetes drugs. Other benefits included blood pressure reduction and lipid lowering effects. On meta-analysis and post-hoc analysis, tirzepatide did not increase the risk of major cardiovascular events and is expected to have cardiovascular benefits in future studies. In addition, it showed a protective effect on the kidney by slowing the rate of renal function decline and reducing new-onset macroalbuminuria. However, the fact that it is an injectable drug, the cost of the drug, and the high rate of gastrointestinal side effects are disadvantages to tirzepatide. Considering the superior degree of glucose reduction and weight reduction observed in

Corresponding author: Soo Kyoung Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University School of Medicine, 79 Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea, E-mail: 9854008@naver.com

Received: Oct. 28, 2022; Accepted: Nov. 10, 2022

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2022 Korean Diabetes Association

tirzepatide clinical trials compared to clinical trials of other anti-diabetic drugs, we expect tirzepatide to bring about a paradigm shift in the treatment of obese type 2 diabetes patients.

Keywords: Diabetes mellitus; Incretins; Obesity; Tirzepatide

서론

2022년 8월 Mounjaro® (tirzepatide)가 미국 식품의약국으로부터 2형당뇨병 약제로 승인을 받았다.

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)수용체작용제는 인슐린분비를 촉진하고 글루카곤 분비를 감소시켜 혈당강하효과 및 식욕을 억제하여 체중감소효과를 보이며, glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)수용체작용제는 혈당은 감소하나 체중과 지방이 증가한다고 알려져 있다. Tirzepatide는 39개의 아미노산으로 구성된 합성 펩타이드로 GLP-1/GIP수용체에 작용하는 이중작용제(dual agonist)로 “twincresin”이라고도 불린다[1]. Tirzepatide는 GLP-1보다 GIP에 친화력이 더 강하며 반감기가 길어 일주일에 한 번 피하주사를 하는 약제로, 여러 임상연구를 통해 놀라운 혈당강하효과와 체중감소효과를 보였다. 본 글에서는 tirzepatide의 임상결과를 간략히 알아보고 추후 이 약제가 당뇨병 치료에 어떤 변화를 가져올지 전망해 보고자 한다.

본론

1. 2형당뇨병에서 tirzepatide의 혈당강하효과 및 체중감소효과

Tirzepatide의 혈당강하효과는 SURPASS 연구를 통해 보고되었다. SURPASS 연구에서는 임상2상연구에서 보고된 높은 위장관계 이상반응을 감소시키기 위해 6개월에 걸쳐 천천히 용량을 증량하였다.

SURPASS-1은 약물 복용력이 없는 478명의 2형당뇨병 환자에서 5 mg, 10 mg, 15 mg 용량의 tirzepatide를 위약군과 비

교한 연구로, 40주 진행하였을 때 tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg 치료군에서 각각 1.87%, 1.89%, 2.07%의 당화혈색소 감소효과를 보였으며 tirzepatide군에서 7.0~9.5 kg의 용량 의존적인 체중감소효과를 보였다. Tirzepatide 15 mg군에서 당화혈색소 5.7% 미만으로 유지되는 비율이 52%였으며 15% 이상의 체중감소가 27%에서 나타났다[2].

SURPASS-2는 메트포민으로 혈당조절 중인 2형당뇨병 환자 1,879명을 대상으로 40주 동안 tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg과 세마글루타이드 1.0 mg을 비교하였다. 당화혈색소는 tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg군에서 각각 2.01%, 2.24%, 2.3% 감소하였고, 세마글루타이드 1.0 mg군에서 1.86% 감소하였다. 체중감소효과는 tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg군에서 7.6 kg, 9.3 kg, 11.2 kg 감소하였고 세마글루타이드 1.0 mg군에서 5.7 kg 감소하였다[3].

SURPASS-3는 메트포민 단독 또는 sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2)억제제를 같이 복용하는 1,437명의 2형당뇨병 환자를 대상으로 52주간 5 mg, 10 mg, 15 mg의 tirzepatide와 인슐린 데글루텍을 비교한 연구로, 당화혈색소는 tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg군에서 각각 1.93%, 2.20%, 2.37% 감소했으며 데글루텍은 1.34% 감소하였다. Tirzepatide군에서 당화혈색소가 5.7% 미만으로 유지되는 비율이 50%가 넘었다. 체중감소효과는 tirzepatide군에서는 체중이 감소하였지만 데글루텍군에서는 체중이 증가하였다 [4].

SURPASS-4는 심혈관질환이 있거나 심혈관질환 고위험군을 대상으로 메트포민, 설포닐유레아, 또는 SGLT2억제제를 복용하는 1,995명의 2형당뇨병 환자를 대상으로 5 mg, 10 mg, 15 mg의 tirzepatide와 인슐린 글라진을 52주간 비교한 연구로, 당화혈색소는 tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg군에서 각

각 2.24%, 2.43%, 2.58% 감소했으며 글라진군은 1.44% 감소하였다. 체중감소효과는 tirzepatide군에서는 각각 7.1 kg, 9.5 kg, 11.7 kg 감소하였고 글라진군에서는 1.9 kg 체중이 증가하였다[5].

SURPASS-5는 인슐린 글라진으로 혈당조절 중인 475명의 2형당뇨병 환자를 대상으로 5 mg, 10 mg, 15 mg의 tirzepatide와 위약군을 비교한 연구로, 40주 연구 종료 시점에서 당화혈색소는 tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg군에서 각각 2.11%, 2.40%, 2.34% 감소했으며 위약군은 0.86% 감소하였다. 체중감소효과는 tirzepatide군에서는 각각 5.4 kg, 7.5 kg, 8.8 kg 감소하였고 위약군에서는 1.6 kg 체중이 증가하였다[6].

2. Tirzepatide의 아시아인에서 효과

SURPASS J-mono는 일본에서 시행된 연구로 당뇨병 유병기간이 5년 정도, 비만도가 28 kg/m^2 이며 약제 복용력이 없거나 단일 약제로 조절하던 636명의 2형당뇨병 환자를 대상으로 52주 동안 매주 5 mg, 10 mg, 15 mg의 tirzepatide와 둘라글루타이드 0.75 mg을 비교하였으며, 당화혈색소는 tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg군에서 각각 2.4%, 2.6%, 2.8% 감소했으며 둘라글루타이드군은 1.3% 감소하였다. 체중감소효과는 tirzepatide군에서는 각각 5.8 kg, 8.5 kg, 10.7 kg 감소하였고 둘라글루타이드군은 0.5 kg 감소하였다[7].

SURPASS J-combo는 단일 약제를 복용하면서 혈당조절이 불량한 환자를 대상으로 tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg의 안정성을 평가하기 위한 연구로, 당뇨병 유병기간이 8.6년, 비만도가 28 kg/m^2 , 기저 당화혈색소는 8.6%인 환자들을 대상으로 52주간 시행되었다. 연구 종료 시점에서 당화혈색소는 tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg군에서 각각 2.5%, 3.0%, 3.0% 감소했으며 당화혈색소 5.7% 미만이 각각 37%, 67%, 71%였다. 체중감소효과는 각각 3.8 kg, 7.5 kg, 10.2 kg 감소하였다. 위장관계 부작용 빈도는 5~17%로 보고되어 기존 연구와 비슷하였으나 알파포도당화물분해효소억제제(al-

pha-glucosidase inhibitor)를 복용하는 경우 부작용 빈도가 높았다[8].

3. Tirzepatide의 심혈관안정성 및 신장보호효과

Tirzepatide의 심혈관안정성에 대해서는 2상임상시험과 3상임상시험을 메타분석한 결과 주요 심혈관질환(심혈관사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중, 불안정협심증으로 인한 입원)을 증가시키지 않았다[9]. 심혈관질환이 있거나 심혈관질환 고위험군을 대상으로 한 SURPASS-4를 분석한 결과에서도 주요 심혈관질환 발생에서 통계적으로 인슐린 글라진군과 차이가 없었으나 tirzepatide군에서 발생이 적은 경향을 보여주었고, tirzepatide 15 mg군에서는 통계적으로도 주요 심혈관질환 발생이 적어 심혈관 이득을 기대해 볼 수 있으며, 이는 추후 발표될 SURPASS-CVOT 결과를 기다려 보아야겠다[5].

SURPASS-4를 통해 tirzepatide는 신장보호효과에 대한 가능성도 보였는데, 인슐린 글라진군에 비해 사구체여과율 감소 억제효과 및 다량단백뇨 발생 감소효과를 보였다[10].

결론

SURPASS 연구를 통해 tirzepatide는 초기 당뇨병환자부터 인슐린을 사용 중인 유병기간이 오래된 당뇨병환자까지 다양한 군에서 놀라운 혈당강하효과와 체중감소효과를 입증하였다. 고용량의 경우 80% 이상에서 당화혈색소가 6.5% 미만의 당뇨병 관해를 보여주었고 체중감소도 10% 이상의 감소효과를 보였다. 이외에도 이상지질혈증 호전, 혈압감소효과 및 지방간 호전효과도 보고되었으며 저혈당 위험도 적었다. SURPASS J-mono와 SURPASS J-combo 결과를 보면 이전 연구에서 보고된 결과보다 tirzepatide의 혈당강하효과와 체중감소효과가 좋은데, 이는 GLP-1수용체작용제, DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4)억제제와 비슷하게 tirzepatide도 비아시아인에 비해 아시아인에서 더 좋은 혈당강하효과를 기대해 볼 수 있음을 의미한다. 당뇨병이 없는 비만 또는

과체중 성인 환자를 대상으로 한 SURMOUNT 연구를 통해 tirzepatide의 체중감소효과도 보고되었으며 당뇨병이 없는 경우 더 많은 체중감소효과를 보여주어 비만 약제로도 기대되고 있다. 메타분석이나 세부분석 결과이기는 하지만 심혈관 안정성을 보여주었고 추후 연구를 통해 심혈관 이득을 기대해 볼 수 있으며, 신장보호효과에 대한 가능성도 보여주어 2형당뇨병 환자에서 심장-신장-대사질환의 위험도를 낮추기 위해 tirzepatide는 당뇨병 치료제로써 중요한 위치에 자리할 것으로 기대된다. 다만 주사제라는 점, 약제 비용, 위장관계 이상반응이 상대적으로 높은 점은 약제 사용에 있어 단점이며 약물 중지 후 체중 유지 문제, 상대적으로 비만도가 낮은 아시아인에서 적절한 용량 등은 더 많은 임상경험이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab* 2018;18:3-14.
2. 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. *Lancet* 2021;398:143-55. Erratum in: *Lancet* 2021;398:212.
3. Frías 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. *N Engl J Med* 2021;385:503-15.
4. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frías JP, Fernández Landó L, Brown K, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:583-98.
5. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al.; SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:1811-24.
6. 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;327:534-45.
7. 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;10:623-33.
8. 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;10:634-44.
9. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, Weerakkody GJ, Nishiyama H, Wiese RJ, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 2022;28:591-8.
10. Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, Haupt A, Duffin KL, Yang Z, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:774-85.