

## 비만의 약물 치료

가톨릭대학교 의과대학 성가병원 내분비내과

유 순 집

### Pharmacological Treatment of Obesity

Soon Jib Yoo

*Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, The Catholic University Holy Family Hospital*

#### 서 론

인류는 에너지원이 부족한 시기에도 절대적으로 필요한 세포 기능을 유지하며 생존하기 위한 에너지의 축적과 효율적인 에너지 사용을 위한 능력을 갖도록 진화되어 왔다. 생리적인 체계는 내분비 및 신경학적인 기전을 통하여 조화롭게 작용하여 수개월간 음식섭취가 어렵다하더라도 인간의 신체를 조절하여 생존할 수 있었다. 이들 생존을 위해 진화되어온 유전자는 현대의 인류가 에너지 섭취량이 증가되고 신체적인 활동이 저하된 전혀 다른 환경 속에서 살고 있음에도 불구하고 변화된 환경과 무관하게 지속적으로 발현되어 만성적인 잉여 에너지의 축적 증가와 지방세포의 수적 증가를 초래하여, 중국에는 전 세계적으로 비만 유병률이 급격히 증가하고 있다[1]. 이에 따라 내당능장애 및 당뇨병 유병률 또한 전 세계적으로 급격히 증가되는 양상을 보이고 있다. 또한 비만은 대사증후군의 중요한 인자로서 대사증후군과 뇌졸중, 심근경색 및 심혈관계 질환 사이에 직접적인 연관성이 잘 알려져 있다. 따라서 비만은 여러 대사장애를 유발하여 최종적으로는 심혈관계 및 뇌혈관계 질환 발생과 밀접하게 관련되어 있다고 할 수 있다. 즉 건강을 저해하는 다양한 의학적인 문제와 조기 사망의 증가를 유발하는 비만은 그 자체가 하나의 중요한 만성 질환이며 현대 사회의 건강상 가장 중요한 위협이다[2].

비만에서 체중 감량은 비만과 관련된 질환과 대사 상태를 호전시킨다. 당뇨병 예방과 관련된 Da Qing 내당능장애와 당뇨병 연구(Da Qing Impaired Glucose Tolerance and Diabetes Study)[3], 핀란드 당뇨병 예방 연구(Finnish Diabetes Prevention Study)[4], STOP-NIDDM 연구[5], 당뇨병 예방 프로그램(Diabetes Prevention Program, DPP)[6] 등의 여러 연구들에서 식사요법, 운동요법 및 행동수정 등의 생활 양식 수정에 의한 체중 감량 혹은 약물요법은 당뇨병

고위험군에서 당뇨병 발생을 예방 혹은 지연시키는 결과를 보였다. 이러한 연구는 비만 치료의 목적을 체중 감소뿐 아니라 대사증후군의 중요 인자 개선 및 심혈관계 질환 발생 억제에 두어야 한다는 것을 시사한다.

비만 치료로 생활 방식 수정을 통한 비 약물요법을 우선적으로 강조하는 것이 가장 바람직하다[7]. 하지만 이러한 치료에도 불구하고 체중 감량이 성공적이지 못 할 경우에는 약물 치료 및 수술 치료를 고려하게 된다[8~12]. 한편 지나치게 마른 체형을 선호하는 왜곡된 미의식의 확산은 무분별한 비만 약제의 사용을 부추키어, 최근 우리나라에서는 항정신성의약품으로 분류되는 식욕억제제 시장이 크게 확대되고 있다. 2003년도에 200억 원 규모였던 항정신성 식욕억제제 시장이 2006년도에는 350억 원 규모에 이를 정도로 그 사용량이 크게 늘고 있다. 더구나 암시장을 통해 거래되는 항정신성 식욕억제제 혹은 체중 감소를 목적으로 하는 성분 미상의 수입 약제의 규모는 파악조차 안 되고 있다. 한때 일본에서 중국산 다이어트식품의 섭취에 따른 사망이 보고되어 중국산 다이어트식품 섭취 주의 당부가 고시된 바 있었다. 더불어 항정신성의약품의 과용, 의존성 및 약물 오남용에 따른 안전성 문제가 꾸준히 제기되고 있어 이들 약제 사용 기한의 준수 및 신중한 병용투여가 필요한 상황이다[13].

기존 비만 치료 약제가 가지는 한계점을 극복할 수 있는 새로운 효과적인 비만 치료 약제 개발에 많은 관심이 집중되고 있다. 하지만 비만의 병태 생리를 이루는 신경생물학적인 면은 매우 복잡하며, 이러한 복잡성은 어떠한 한 가지 경로만을 표적으로 하여 극적인 체중 감소를 유발할 가능성이 많지 않다는 의미를 내포한다. 즉 지속적으로 의미 있는 체중 감량을 위해서는 서로 다른 기전에 작용하는 다양한 약제들이 개발이 필요함을 시사한다. 비록 새로운 약제 개발이 임상적으로 이용되기까지는 상당한 기간을 필요로 하지만 안전하고 효과적인 비만 치료 약제 개발을 위해서는 지속적

인 연구투자를 필요로 한다.

국민 보건을 위한 올바른 비만 치료가 어느 때 보다 강조 되는 시점에서 본 난을 통하여 비만의 약물 치료 방법을 살펴보고, 비만의 치료가 중요 심혈관계 대사 인자들에게 미치는 영향에 대해 고찰해 보고자 한다.

## 1. 비만약물 치료의 일반적인 지침과 요건

비만의 치료 목적은 체중 감량을 통해 건강 문제를 현저히 개선하고자 하는 것으로 체중 감량으로 인한 직접적인 효과뿐 아니라 감량된 체중에 따른 대사 상태의 호전을 목적으로 한다[9]. 만성질환이 비만과 동반된 경우에서도 과체중의 감소(체중의 10% 혹은 5~6 kg), 체질량지수의 적절한 범위 내 유지(< 23 kg/m<sup>2</sup>), 혈압의 감소, 혈당의 감소, 혈당 조절의 개선 및 동반 위험인자의 감소가 일차적 목표가 된다.

임상적으로 비만에서 약물치료를 필요로 하는 지침은 서구에서는 체질량지수 > 30 kg/m<sup>2</sup> 혹은 체질량지수 > 27 kg/m<sup>2</sup>이며 비만 관련 질환들이 동반된 경우로 정의하고 있다. 한국인을 포함한 아시아인의 경우는 체질량지수 > 27 kg/m<sup>2</sup> 혹은 체질량지수 > 25 kg/m<sup>2</sup>이며 비만 관련 질환이 동반된 경우로 하는 것이 적절하다는 점에 대한 어느 정도의 일치된 견해를 보이고 있다[10]. Mayo 영양 클리닉에서 이용하고 있는 비만의 약물치료 지침에서는 약물 치료에 합당하고

정해진 조건 모두를 만족하며, 체중감량으로 호전될 수 있는 동반질환이 분명히 존재하는 경우에 약물치료를 시작할 것을 권고 및 제안하고 있다(Table 1)[11]. 이는 약물치료를 중단할 경우 대부분에서 체중증가가 예상되며, 장기간 치료를 필요로 하기 때문이다.

환자의 전반적인 의학적인 상태, 특별한 약제사용에 대한 금기, 현재 사용 중인 약제 및 추적 관찰 가능 여부를 확인한 후 환자의 약제에 대한 기호를 고려하여 비만치료로 사용될 적절한 약물을 선택하게 되는데 뚜렷한 효과가 있고, 작용기전이 잘 알려져 있으며, 일시적이거나 경미한 부작용, 습관성이 없으며, 효과가 장기간 지속되며, 적절한 가격이며, 장기간 사용이 허용된 약제이어야 한다. 이와 같은 선택을 통해 약물의존도를 줄여 남용을 막고, 약제의 내성으로 인한 체중증가를 예방하며, 안전하고 장기적인 치료를 계획할 수 있게 된다[8].

## 2. 비만 치료제

비만치료제는 중추신경계에 작용하여 식욕에 영향을 주는 약제, 중추 신경계 혹은 말초에 작용하는 열 생성 촉진제 및 위장관에 작용하여 흡수를 저하시키는 약제로 구분할 수 있다(Table 2)[9,12].

**Table 1.** Indications for pharmacologic treatment for obesity

1. 체질량지수 > 27 kg/m <sup>2</sup>
2. 체중감소를 통해 한가지 혹은 그 이상의 합병증이나 상태가 호전될 것으로 기대되는 경우.
3. 식사요법과 운동요법 등의 고식적인 방법을 사용한 치료에 실패한 경험에 있는 경우.
4. 약물 치료를 시작하기 전에 2~4주간 식사요법과 운동요법 등의 시도로 초기 변화를 유도하는데 동의하는 경우.
5. 주기적인 추적 관찰에 동의하는 경우.
6. 피임을 확실하게 실시하고 있는 가임기 여성.
7. 치료 시작 전 임신 가능성이 있으면 임신 반응 검사 등으로 임신이 아닌 것이 확인된 경우.
8. 약물치료에 이용될 특별한 약제에 금기 사항이 없는 경우.

**Table 2.** Drugs used to treat obesity

Mode of action	Generic (Trade) name
Centrally acting	
Noradrenergic Agents	Bensphetamine (Didrex) Diethylpropion (Tenuate, Tepanil) Mazindol (Mazanor, Sanorex) Phendimetrazine (Anorex, Obalan, Wehless) Phentermine (Adipex-P, Fastin, Ionamin) Phenylpropanolamine (Acutrim, Dexatrim)
Serotonergic Agents	Dexfenfluramine(Redux) Fenfluramine (Pondimin) Fluoxetine (Prozac, Lovan) Sibutramine (Reductil, Meridia)
Noradrenergic/Serotonergic Agents	
Peripherally acting (Nutrient absorption inhibitor)	
Lipase Inhibitor	Orlistat (Xenical)
Peripherally and centrally acting	
Thermogenic and anorectic	Ephedrine/Caffeine

### 1) 중추신경계에 작용하는 식욕억제제

대부분의 식욕 억제제는 주로 뇌의 식욕조절 신경전도물질인 노르에피네프린, 세로토닌, 도파민 등의 효용을 증가시켜 식욕억제를 유발한다.

#### (1) 노르아드레날린계 약물

노르아드레날린 재흡수를 억제하여 신경화학 물질이 장기간 신경세포접합부 후막에 작용하도록 유지함으로써 아드레날린성 자극을 증강시킨다. FDA에서는 일부 노르아드레날린계 약제를 단기간 사용 가능한 비만 치료제(일반적으로 12주간 이내)로 승인하였다. 노르아드레날린계 약제들의 부작용은 불면, 입마름, 변비, 도취감, 빈맥, 고혈압이다. 가장 많이 사용되는 약제는 phentermine이다[13,14]. Mazindol은 전형적인 베타 아드레날린성 수용제를 통해 아드레날린성 자극을 유발한다. 암페타민 계열이 아니고, 삼환계 식욕억제제로 시상하부의 섭식 중추를 억제하여, 포만 중추를 자극하며 습관성은 없다[9].

#### (2) 세로토닌계 약물

세로토닌 분비를 증가, 재흡수 억제 혹은 이 두 가지 작용을 모두 가진다. 과거에 비만치료 목적으로 개발된 약제는 부작용으로 사용 중지되었다. 선택적으로 세로토닌 재흡수를 억제하는 약제(SSRI)들은 주로 비만과 무관한 강박 발작 장애에 사용이 허가되어 있다. Fluoxetine (Prozac<sup>®</sup>)은 신경세포접합부에서 세로토닌 재흡수를 선택적으로 억제하는 SSRI계 항우울제이다[15]. 부작용으로 식욕억제와 체중 감소가 있어 비만의 치료제로 사용된 바 있다.

#### (3) 노르아드레날린계와 세로토닌계 혼합약물

Sibutramine (Reductil<sup>®</sup>, Meridia<sup>®</sup>)은  $\beta$ -phenethylamine 계로서 신경세포접합부에서 분비된 노르에피네프린과 세로토닌 재흡수를 억제하며 도파민 재흡수도 일부 억제하여 이들 물질이 파괴되는 것을 억제하여 시상하부에서 이들 농도를 증가시켜 식욕을 억제하는 약물로 식후 만족감을 증가시킨다[16,17]. 사람에서 기초 대사량을 3~5% 증가시키면 보고된 바 있어 에너지 섭취를 줄이고 에너지 소비를 상승시키는 두 가지 기전으로 체중감량 효과를 나타낸다. FDA로부터 식사요법을 병행할 경우 체중감량 및 체중유지 효능이 있음을 승인 받았다[18,19].

Sibutramine은 실험적으로 약제 용량에 의존하여 체중감량 효과가 증가된다. 대개 하루 10 mg을 1회 투여한다. 투여 4주 후 체중감량 효과를 판정하여 반응이 적으면 15 mg으로 증량 투여할 수 있다. 증량 투여 4주 후에도 체중감소가 2 kg 미만이면 순응도 및 2차성 비만에 대한 재평가를 하며, 약제에 반응이 없는 군으로 생각되면 투여를 더 이상 권고하지 않는다. 부작용이 의심되면 5 mg으로 감량하거나

투여를 중단한다.

체중감량 정도에 따른 고지혈증과 고요산혈증 등의 위험 인자들의 호전되고 제2형 당뇨병에서 혈당 감소와 혈청 인슐린 농도가 개선된다[20~22]. 남용 및 내성의 위험은 적다.

부작용으로 혈압과 맥박이 증가된다. 대부분 경한 정도이나 이로 인한 치료 중단율은 5%에 달한다. 일반적으로 비만 환자에서 체중감량으로 혈압이 조절될 수 있는데, sibutramine 투여로 체중 감량된 사람들에서의 혈압감소 정도는 sibutramine 이외의 치료로 비슷한 정도로 체중 감량한 사람들의 혈압감소 정도보다는 적다[23~26]. 혈압이 높은 환자는 세심한 관찰을 요하며 지속적으로 혈압이 높거나 빈맥 등의 심장질환이 있는 경우 용량조절 혹은 중단 등의 세심한 주의가 필요하다. 그 외 교감신경계의 자극으로 인한 입마름, 두통, 불면증, 변비, 무기력 및 오심이 부작용으로 나타날 수 있다. 아직 장기간의 안정성은 확립되어있지 않다.

Sibutramine 투여금기는 신경성 식욕부진증(anorexia nervosa), sibutramine 또는 다른 성분에 대한 과민반응, monoamine oxidase 억제제를 복용하는 경우, 중추 신경계에 작용하는 다른 식욕 억제제를 복용하는 경우, 다른 세로토닌계 약제를 복용하는 경우, 관상동맥질환, 뇌졸중, 부정맥, 조절되지 않는 고혈압, 중증 간질환 혹은 신질환, 임신 혹은 수유 중인 경우이며 주의를 요하는 경우는 연령 < 18세 또는 > 65세, 발작의 기왕력, 혈압상승 가능성이 있는 다른 약제를 복용하는 경우 및 중추신경계에 작용하는 다른 약제를 복용하는 경우 등이다.

### 2) 영양분 흡수 억제 약물

Orlistat (Xenical<sup>®</sup>)은 영양분 섭취 억제제를 통한 비만 치료제 중 유일하게 FDA 승인을 받은 약제이다. 중성지방과 유사한 구조를 가지고 있어 장내에서 위장관 리파제와 결합하여 식사를 통해 섭취한 지방이 장내에서 흡수될 수 있는 유리지방산과 monoacylglycerol 형태로 가수분해되는 것을 방해하여 섭취한 지방의 소화와 흡수를 억제하는 약물이다[27].

Orlistat는 식사에 따른 리파제의 작용시간을 고려하여 식사와 함께 혹은 식사 1시간 이내에 복용한다. Orlistat는 120 mg 씩 하루 3회 복용으로 최대효과를 기대할 수 있는데, 섭취한 지방의 약 1/3이 대변으로 배설되어 칼로리 및 지방 섭취 감소로 체중 감량이 유발된다[28,29]. 섭취하는 음식의 구성 성분에서 지방이 차지하는 비율이 높을 때 효과가 크다.

부작용은 변질박증, 대변실금, 지방변 및 대변 횟수 증가 등이 있다. 이로 인한 치료 중단율은 위약군에서는 5%이지만 치료군에서는 거의 9%에 달한다. 부작용 빈도는 지방섭취가 많을수록 자주 나타나며 지방 섭취를 줄이면 부작용을 줄일 수 있으며 시간이 지날수록 줄어든다. 지방의 배설에 따른 지용성 비타민 흡수가 억제되므로 이중 특히 비타민 D 흡수 감소를 고려하여 종합비타민제를 orlistat 복용과 2시간

간격(전 혹은 후)을 두고 복용한다. 다른 약제들과의 상호작용은 미미하여 digoxin, warfarin, phenytoin, amitriptyline 등과 같이 복용하여도 서로 영향을 미치지 않으며 대부분의 항고혈압제, 혈당저하제, 지질저하제와 같이 복용해도 무방하다[30].

### 3) 내인성 카나비노이드 수용체 대항제

역사적으로 카나비스 사티바(*Cannabis sativa*, Marijuana, 삼, 대마, 마리화나)는 과거 수세기 동안 기분에 영향을 주는 식물로 잘 알려져 있다. 이로부터 유래되어 조제된 물질이 세계적으로 가장 널리 남용되는 약제 중 한가지로 오락적인 목적으로 이용되기도 하지만 때로는 여러 의료적인 상황에서 치료적 목적으로도 사용되어져 왔다. 카나비노이드(cannabinoids)는 카나비스 사티바의 성분으로서 정신작용을 하는 주된 성분은  $\Delta^9$ -tetra-hydrocannabinol (이하  $\Delta^9$ -THC)이다. 비록 마리화나 사용에 대한 생리적이며 신경행동학적 효과에 대한 분자생물학적 및 신경생물학적 기반에 대한 연구는 과거 수 세기 동안 특별한 방법과 기술이 부족하여 서서히 진전되었는데 1964년  $\Delta^9$ -THC 구조와 특성이 규명되었다[31].

내인성 카나비노이드는 신체내 존재하는 카나비스(*Cannabis*)와 유사한 물질로 수용체 의존성 방식으로 아라키돈산에서 필요에 의해서 생산되는 다중 불포화 인지질에서 유도된 eicosanoids로, 카나비노이드 수용체의 내인성 작용제로 정의할 수 있다[32]. 내인성 카나비노이드 체계는 모든 곳에 존재하는 지질 신호전달 체계로 진화 초기단계에 나타나며 모든 척추동물에서 중요한 신체 조절 기능을 가진다. 1990년대 초에 Devane 등이 내인성 카나비노이드 배위자 인 arachidonylethanolamide를 발견하고 범어로 “행복, 천국의 기쁨, 희열”을 의미하는 anandamide로 명명하였고, Mechoulam 등과 Sugiura 등이 뒤이어 2-arachidonylglycerol (2-AG)을 밝혀내었으며, 세 번째인 2-arachidonyl glyceryl ether

(noladin ether)는 Hanus 등이 돼지 뇌에서 분리하였다(Fig. 1)[33,34].

1980년대 후반에 카나비노이드 수용체가 발견되었는데 이는 G-단백질과 결합된 수용체로 CB1과 CB2 수용체 2가지가 알려져 있다[35,36]. CB2 수용체는 면역계에 분포되어 있으며, CB1 수용체는 섭식 조절에 절대적으로 중요한 부위를 포함하는 중추신경계에 널리 분포되어 있다. 중추신경계에서 내인성 카나비노이드는 시냅스 후 신경세포에서 시냅스 전(presynaptic)에 존재하는 CB1 수용체로 이동하는 역방향으로 작용하며 시냅스 후 전달의 조정자로 도파민을 포함한 다른 신경전달 물질과 상호작용을 한다. 내인성 카나비노이드는 특별한 흡수 체계에 의해서 세포 내로 운반된다. 역방향 신호전달기전은 중요한 기능적인 암시를 가진 카나비노이드에 의한 신경전달 물질 유리를 억제하는데 관여될 것으로 추정된다.

내인성 카나비노이드는 섭식을 증가시키는데 섭식 자극 중추인 melanocortin과 mesolimbic 경로를 포함한 중추신경계내의 여러 식욕부진 및 식욕유발 경로와 상호작용을 한다. 음식 박탈, 기피하는 기억 및 동통 등을 포함하는 좌절감을 유발하는 많은 스트레스 자극에 대한 생물학적 반응을 유도한다. 운동조절 인식, 정서적 반응 동기화된 행동 및 항상성과 관련된 뇌 부위에 밀집하여 분포되어 있다[32].

내인성 카나비노이드는 신체가 급격하고 병적으로 교란된 경우에 다시 정상적인 항상성을 회복하기위해 위한 적응 반응으로 일시적으로 증가되는 것으로 보인다. 일부 만성적인 상황에서는 이 체계는 질환의 진행 혹은 증상에 기여하게 된다.

사람의 일부 병리적인 상태와 FAAH 혹은 CB1, CB2 수용체와 관련된 유전자의 다형성과 유전적 변형 사이에 연관성이 알려져 내인성 카나비노이드 수용체 및 관련 유전자 다형성과 특정 질환사이의 연관성이 있을 것으로 추정된다[37].

Rimonabant는 최초의 CB1 수용체 차단제로 EU를 비롯

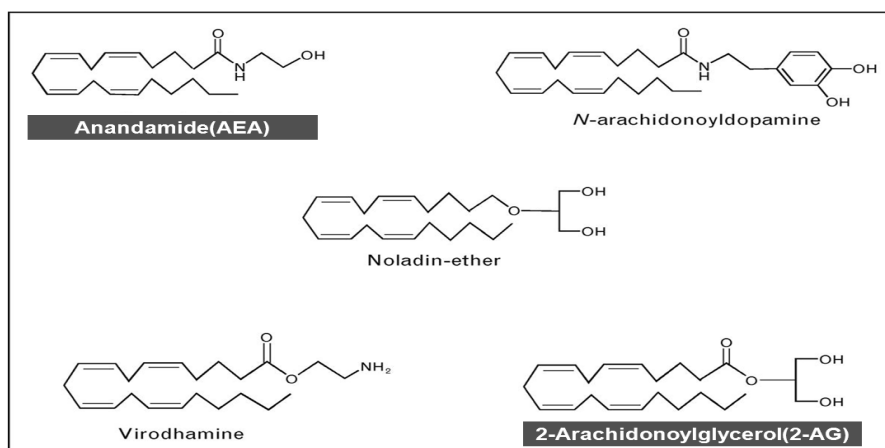


Fig. 1. Endocannabinoids.

한 여러 나라에서는 승인을 획득하여 임상에 이용되고 있지만, FDA 승인은 받지 못하였다[38,39]. Rimonabant는 CB2 수용체에 비해 CB1 수용체에 1,000배 이상 친화력을 가지고 있는 강력한 선택적인 CB1 배위자로 간에서 대사되며 담즙으로 배설된다(Table 3)[12]. 말초에 분포되는 양이 큰 관계로 비만인에서 비비만인에 비해 2배의 긴 반감기(16일)를 보인다.

Rimonabant는 다양한 설치류 모델에서 용량 의존적으로 섭식감소를 유발하는데, 이 작용은 중추 및 말초 모두에서 작용하는 것으로 알려져 있으며(Table 4), 골격근에서 산소 소모 증가를 통한 열생산 향상, 간과 지방세포에서 지방형성 감소 및 아디포넥틴 농도 증가, 미주신경에 의해 매개된 콜레스테롤에 의하여 유도된 포만, 전지방세포 증식억제 및 지질 축적을 동반하지 않는 지방세포 성숙의 증가 등이 말초작용기전으로 추정된다.

최근에 개발된 CB1 수용체 역작용제인 taranabant (MK-0364)는 24명의 건강한 성인을 대상으로 한 연구에서 taranabant 12 mg 투여군은 24시간 음식 섭취에서 섭취 칼로리가 대조군에 비해 20% 감소하였고, 간접 열량측정법을 이용한 연구에서 안정에너지 소모가 중등도 증가하는 결과를 보였다. 또한 12주간 식이요법과 taranabant를 투여하여 대조군에서는 체중이 1.4 kg 감소하였는데 taranabant 0.5~6 mg 투여군은 3.6~6.3 kg 체중 감소를 보였었다[40,41](Table 3).

Rimonabant의 가장 빈번한 부작용은 구역, 현기증, 설사 및 불면증으로 위약군보다 1.9% 더 빈번히 발생하였다[12]. Rimonabant 20 mg을 복용한 군의 13.16%에서 부작용으로

투여를 중단하였다. RIO 프로그램에서 주로 우울증 등의 정신과 질환들에 의한 약제의 중단은 rimonabant 치료군의 6.7%에서 발생하였으며 이는 위약 대조군에 비해 2.5%는 절대적으로 증가한 수치이었다[42~45]. RIO 프로그램에서는 유의한 정신질환을 가진 사람을 제외하였기 때문에 이 약제로 인한 정신과적인 부작용의 가능성에 대한 주의가 필요하다. 따라서 특히 우울증 혹은 불안 등의 정신과적인 질환 및 간 기능장애 등이 있었던 환자에게 사용은 각별한 주의가 필요로 한다.

#### 4) 최근 연구 및 개발 중인 비만치료제

Nesfatin (NUCB2)은 일본에서 발견한 새로운 포만 물질로 섭식에 관여하는 시상하부 핵에 존재하며 쥐의 뇌실내 주사할 경우 용량 의존적으로 음식 섭취를 감소시킨다[46]. 10일간 매일 지속적으로 투여한 경우 체중 감소를 보였으며 중화 항체를 투여한 경우 음식 섭취가 증가되었다.

Peptide YY 3-36 (PYY 3-36)은 포만감을 증가시키며 공복감을 감소시킨다. 정맥 혹은 피하 주사로 투여한 경우 사람에서 음식 섭취를 감소시킨다[47,48]. 최근 비강 내로 PYY3-36을 투여한 연구에서는 체중 감소에 효과적이지 않은 결과를 보였었다[49].

Neuropeptide Y (NPY)는 시상하부에서 식욕 증가의 주된 신경전도물질로 시상하부의 NPY Y1과 Y5 수용체를 활성화시켜 음식 섭취를 자극하고 에너지 소모를 억제하여 체중이 증가하며 동화호르몬 농도를 증가시켜 갈색지방조직에서 열생산은 감소하고 백색지방조직이 늘어난다. NPY Y1

**Table 3.** Pharmacological characteristics of cannabinoid type 1 (CB1) receptors

약물학적 특성	Rimonabant	Taranabant*
용량	하루 일일 20 mg	미확정
흡수	박혀지지 않았음	**
혈장 단백질 결합	99.9%	**
최대 농도까지의 시간	2시간	1.0-2.5 시간
대사	간 시토크롬 3A4*과 aminohydrolase 경로	간 시토크롬 3A4*
제거	담즙 배설 및 배변 (86%)	배변
제거 반감기	6.9일(비만 환자에서 16 일)	38-69 시간

**Table 4.** The sites of cannabinoid type 1 (CB1) receptor and effects of CB1 blockade

작용 부위	항비만 작용과 대사효과 및 작용기전	주된 부작용
중추신경계	↓ 섭식	우울증, 불안, 현기증, 불면증
뇌간(brainstem)	↑ 콜레스테롤과 미주포만신호	
지방조직	↑ 아디포넥틴	
	↓ 지방 형성	
	↑ 지방세포 성숙	
골격근	↑ 포도당 섭취	
	↑ 열 발생	
간	↓ 지방 형성	
위장관	↑ 포만 신호	구역, 설사

및 Y5 수용체 길항제인 MK0557는 1600 여명의 과체중 및 비만 대상자에게 1년간 투여하였는데 임상적으로 유의한 체중 감소를 보이지 않았다[50].

비만한 성인에게서 렙틴(leptin) 농도의 증가와 렙틴에 대한 저항성이 있음은 잘 알려져 있다. 소아에게서 초기에 발생한 심한 비만은 기능적인 렙틴 단백질을 만들지 못하는 것과 관련된다. 렙틴 유전자의 돌연변이로 렙틴이 결핍된 환자에서 유전자 재조합 렙틴으로 매우 효과적인 체중 감소와 신체 구성 성분의 변화가 관찰되었지만[51], 렙틴 유전자의 돌연변이가 없는 사람에게 렙틴 투여의 효과는 아직은 제한적이며 명확하지 않다[52,53].

기존에 개발된 약제들 간의 병합요법을 목적으로 개발된 약제로 phentermine과 topiramate를 병합한 Qnexa, naltrexone과 bupropion을 병합한 Contrave, zonisamide와 bupropion의 서방형 병합약제인 Empatic 등이 있다. Pramlintide, PYY3-36 및 렙틴 등 다양한 기전을 가진 여러 약제를 병합하는 전임상 프로그램도 진행되고 있다[54].

### 5) 부적절한 비만치료제

Amphetamine은 대표적인 노르아드레날린성 약제로 남용 가능성이 있어 사용되지 않고 있다. Fenfluramine (Pondimin<sup>®</sup>)과 Dexfenfluramine (Redux<sup>®</sup>)은 대표적인 세로토닌성 약제로 세로토닌 분비를 증가시키거나 재흡수를 억제한다. 노르아드레날린성 약제와 유사한 정도의 중등도의 체중 감량 효과를 가진다. 1997년에 심장 판막질환 및 폐고혈압과의 연관성으로 판매가 중단되었다[55]. Fen-phen은 fenfluramine과 phentermine을 병합한 형태의 약제로 중등도의 체중 감소 효과를 가진다. 폐고혈압의 위험도가 20배 증가하였으며, 심장 판막질환의 조직병리양상은 카르시노이드 증후군에서 관찰되는 병변과 유사하였다. 이는 주로 fenfluramine에 의한다. Phenylpropanolamine (Fringaol comp<sup>®</sup>)는  $\alpha 1$  아드레날린 대항제로 감기치료제 등에 들어있다. 시상하부에서의 아드레날린 수용체에 작용하여 식욕을 저해한다. 비만 치료 중 출혈성 뇌졸중과 연관될 가능성이 제기되었다[56]. 갑상선 호르몬은 오래 전부터 비만에 사용된 바 있다. 대부분의 비만환자의 갑상선 기능은 정상으로 비만 치료에서 사용 시 제지방체중의 소실을 촉진할 수 있으며 갑상선 중독 증상의 유발과 갑상선기능항진으로 인한 합병증의 위험성을 증가시킨다. 이는 에너지 소비와 지방분해의 증가를 통해 낮은 농도에서 비만 치료제로 제시된 바 있으나 시상하부-뇌하수체-갑상선 축에 영향을 줄 수 있다. 이노제는 일부의 약초로 만든 약제에 포함된 경우가 많은데 이는 체내 수분 배출로 체중을 쉽게 감소시킬 수 있으나, 약제 중단 시 쉽게 체중이 증가되는 일시적인 체중 감소만 유발한다. 대체요법으로 셀룰라이트, 한약, 식이섬유 등은 비만 치료에 효과가 있다는 증거는 없다[57]. 하제나 인공모성선

자극호르몬 (hCG)도 체중 감소효과가 없다.

## 3. 비만 치료 약제가 대사 및 심혈관계 위험 인자에 미치는 영향

### 1) Sibutramine에 의한 대사 개선 임상연구

제2형 당뇨병에서 sibutramine 효과를 규명하기 위한 3개의 연구에서 sibutramine은 대사질환이 동반된 과체중과 비만환자에서 유의한 체중감소를 유발하였다[20~22]. 그 중 메트포르민 투여 중인 비만형 제2형 당뇨병 환자에서 sibutramine을 투여한 연구에서 당화혈색소 감소는 대조군에서 0.22%이었는데, 5~10% 체중감소를 보인 군에서 0.7%, 10% 이상 체중감소를 보인 군에서는 1.2% 감소되어 유의한 혈당조절의 호전이 관찰되었다[22].

제2형 당뇨병에서 Sibutramine 투여로 5% 및 10% 체중을 감량한 환자 수는 대조군에 비해 3배 더 많았다. 하지만 비만한 제2형 당뇨병 환자는 비당뇨병 비만 환자에 비해 체중 감소가 더딘 양상을 보였다. Sibutramine을 투여한 환자에서 체중감소는 체중감소와 비례하여 혈압 감소가 동반된다. Sibutramine을 투여한 4,636명과 위약을 복용한 2,255명을 대상으로 실시한 메타 분석에서 초기 체중에 비해 체중 감소가 없었거나 혹은 5% 미만이었던 군에서는 혈압이 다소 상승하는 소견을 보였다. 하지만 5% 이상 체중감소를 보인 군에서 체중 감소에 비례하여 혈압이 감소하는 소견을 보였다. 식이요법만으로 체중 감소에 성공한 군에 비해 sibutramine 투여군의 혈압 강하의 정도는 적었다. 하지만 위약을 복용한 22%만이 5% 이상의 체중 감소를 보인 반면 sibutramine 복용군에서는 50% 이상이였다. 이러한 차이는 10% 이상 체중 감소된 군에서는 더 큰 차이를 보였다[58].

Sibutramine 투여에 의한 체중감소는 HDL-콜레스테롤 증가, 중성지방 감소, 내장지방 감소 및 혈청 요산 농도 감소 등 대사증후군에 기여하는 대사 위험 요인의 호전과 연관성을 보인다[12,17]. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance (STORM) 연구에서 체중이 가장 많이 감소한 대상자에서 중성지방과 VLDL 콜레스테롤이 가장 현저하게 호전되었다[59]. 하지만 HDL-콜레스테롤 증가는 체중감소와는 부분적으로 독립적인 양상을 보였다.

### 2) Orlistat에 의한 대사 개선 임상연구

XENDOS 연구에서 orlistat와 생활습관개선은 생활습관 개선만 실시한 군에 비해 4년 동안 제2형 당뇨병으로 진행을 37% 개선할 수 있었다( $P = 0.0032$ )[60]. XENDOS 연구에서 1년째 대상자 모두에서 현저한 혈압 감소가 관찰되었으며 같은 정도의 체중이 감소된 경우 위약군에 비해 orlistat 투여군에서 혈압 감소 정도는 더 유의하였다. Orlistat 효과는 LDL-콜레스테롤과 주로 관련되며 4개의 위약 대조군 연구들에서 orlistat는 LDL-콜레스테롤의 현저한 저하를 유발

하였으며 식이 지방 흡수 차단이 작용기전으로 추정되었다.

### 3) Rimonabant 임상연구: RIO 연구 프로그램

RIO (the Rimonabant In Obesity) 프로그램은 6,600명 이상을 대상으로 한 4가지 연구로 rimonabant 투약군(일일 5 mg 혹은 20 mg)과 위약군을 비교 연구하였다[42~45]. 이들 연구 중 RIO-North America[44] 및 RIO-Diabetes[45]를 통해 1년간 연구결과를 보고하였으며, RIO-North America는 rimonabant로 1년간 치료한 환자에서 1년 후 약물군과 위약군으로 다시 무작위 분류하여 후속 연구를 지속하였고, rimonabant 20 mg 용량 결과만을 재검토하였다. RIO 프로그램은 체질량지수(BMI)가 30 kg/m<sup>2</sup> 이상이거나 혹은 BMI가 27 kg/m<sup>2</sup> 이상이면서 고지혈증(주로 고중성지방혈증 혹은 낮은 HDL-콜레스테롤 농도), 제2형 당뇨병 혹은 고혈압이 동반된 경우를 포함하였다. 중년의 여성은 가장 흔히 포함되었으며 주요 동반이환이 없는 환자들을 중점적으로 엄격하게 선별하여 등록하였다. 위약군과 비교하여 rimonabant 사용으로 체중이 4.6 kg (95% CI 4.3-5.0) 유의하게 감소하였으며, 허리둘레 감소, 중성지방과 HDL-콜레스테롤 호전되었다. 5% 및 10% 체중감소를 보인 환자의 비율은 rimonabant 투여군이 위약군에 비해 29~39%와 17~25% 각각 더 많았다( $P < 0.001$ ).

RIO-North America에서 rimonabant로 치료한 환자에서 1년 후 다시 무작위로 재분류하였을 때 위약군은 체중이 회복되어 증가된 반면 20 mg으로 계속 치료한 군은 체중 감소를 지속적으로 유지하였다.

4개의 연구 모두에서 rimonabant 투여는 위약군에 비교하여 대사증후군 발생빈도를 유의하게 감소시켰다. RIO-Diabetes에서 rimonabant 투여는 위약군에 비해 당화혈색소를 0.7% 감소시켰다( $P < 0.001$ ). 하지만 LDL-콜레스테롤 농도는 호전되지 않았으며 혈압은 변화 없거나, 다소 감소되었다.

RIO-EUROPE 연구에서 rimonabant 20 mg 투여군은 HDL-콜레스테롤이 지속적으로 상승하여 1년에 22% 증가하였

고 중성지방은 7% 감소되었다[42]. 이러한 호전은 sibutramine의 경우와 마찬가지로 전적으로 체중 감소에 의한 효과로 설명할 수는 없었다.

위에 기술한 3가지 약제를 이용한 연구에서 긍정적인 결과들의 일부는 비만 치료제들에 의한 체중감소와는 독립적인 것으로 추정된다. 장기간 sibutramine을 투여한 연구들의 메타 분석에서 1년 후 HDL-콜레스테롤에 대한 효과 분석에서 체중 감소의 다양한 정도에 무관하게 HDL-콜레스테롤의 현저한 상승이 관찰되어 독립적인 효과일 것으로 시사되었다. Orlistat와 LDL-콜레스테롤 간에도 유사한 연관성이 관찰되었는데, 제2형 당뇨병에서 전향적 1개월간 당뇨병 약제를 중단하고 행동 수정만 실시한 군과 행동수정 및 orlistat을 복용한 군을 비교한 연구에서 동일한 정도의 체중 감소를 보인 경우 orlistat 사용은 유리지방산 농도와 인슐린 감수성의 호전 정도가 더 유의하였다[61]. 이와 유사하게 RIO-EUROPE 연구에서 HDL-콜레스테롤 상승과 중성지방의 저하의 일부는 체중 감소만으로 설명할 수 없는 독립적인 효과의 가능성이 제기되었다.

체중 감소에 의해 이차적으로 기대하는 정도 이상의 대사 및 심혈관계질환 위험인자에 대한 효과는 비만 치료제가 비만 환자에서 단순히 체중 감소를 목적으로 하는 것을 넘어 동반한 대사 및 심혈관계 위험인자를 감소시키는 것을 목적으로 하는 경우에 가지는 의미는 매우 중요하다. 하지만 비만 치료제의 이러한 효과가 체중을 줄이지 않는 경우에도 동일한 독립적인 효과를 보이는지 확인해야 할 필요성이 있다.

### 4. 비만 치료제에 의한 심혈관계 질환 이환율 및 사망률에 대한 연구

아직까지 비만 치료제에 의한 심혈관계 이환율 혹은 사망률에 대한 자료는 보고된 바 없다. 심혈관계 고위험 인자를 동반한 과체중/비만 환자군에서 sibutramine 효과에 대한 연구(Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial, SCOUT)가 2002년 12월부터 진행 중이다[62,63]. 그 중 초기 6주간

**Table 5.** Results of four Rimonabant In Obesity (RIO) program at 1 year

Study name	Study population	N	Study duration (years)	F/U rate (%)	Weight change (kg)	waist circumference change (cm)	HDL (%)	TG (%)
RIO NORTH AMERICA	Obese or overweight with/without comorbidities (excluding diabetes)	3,045	2	53	4.7 (4.1-5.4)	3.6 (2.9-4.3)	7 (6-9)	13 (9-18)
RIO EUROPE	Obese or overweight with/without comorbidities (excluding diabetes)	1,507	1	61	4.8 (3.9-5.7)	4.1 (3.1-5.1)	9 (6-12)	15 (10-21)
RIO LIPIDS	Obese or overweight with untreated (excluding diabetes)	1,033	1	62	5.4 (4.6-6.2)	4.7 (3.7-5.7)	8 (5-11)	12 (6-19)
RIO DIABETES	Obese or overweight with type 2 diabetes	1,045	1	66	3.9 (3.0-4.6)	3.3 (2.4-4.1)	8 (6-11)	16 (10-23)

lead-in period 결과가 보고된 바 있다. 총 10,742명을 연구 대상으로 하였으며 대상자의 97%는 심혈관계 질환, 88%는 고혈압, 84%는 제2형 당뇨병을 동반하였다. 과거 sibutramine 치료가 금지되었던 고위험군에서 6주간의 sibutramine 투여는 안전하였다고 보고하였다.

죽상경화성 질환 발생에 있어 rimonabant 투여 효과에 대한 몇몇 연구가 진행 중이다. 가장 대규모 연구로는 17,000명을 대상으로 rimonabant가 심근경색, 뇌졸중 및 심혈관계 사망에 미치는 효과에 대한 연구인 CRESCENDO (the Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular Endpoints and Outcomes)가 진행되고 있다[64].

## 결 론

비만환자의 치료에서 약물 선택에 신중을 기해야 한다. 우선 식이요법, 운동요법 및 행동수정은 약물을 이용한 성공적인 비만 치료에 있어 필수적이며, 비만과 관련된 동반 질환의 발생을 예방함이 비만 치료에 가장 중요한 목표임을 잘 이해할 수 있도록 충분히 교육하고, 약제사용에 따른 가능한 문제점에 대해서도 충분히 설명해야 한다. 선택한 약제의 유용성이 약제사용에 따른 위험성을 능가하는지, 적절한 치료 기간은 얼마로 해야 할지 등을 반드시 고려해야 한다. 현재까지 FDA에서 승인한 2가지 약제인 sibutramine과 orlistat의 임상연구를 보면 이들 약제를 사용한 경우에 위약군에 비해 유의한 체중 감소를 경험하게 되지만 이는 약제를 지속적으로 투여하는 경우에 한해서이며, 보고된 임상연구들의 연구기간도 제한적이다. CB1 수용체 차단제는 여러 기초 및 임상 연구들에서 과체중, 비만, 고지혈증 및 심혈관계질환 위험인자 등의 대사증후군의 중요 인자 치료에 유의한 효과가 있음이 입증되었다. 대사증후군은 심혈관계 질환과 직접적인 연관관계를 가지고 있다는 점에서 CB1 수용체 차단제는 장기적으로 심혈관계 질환의 이환율 및 사망률을 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다. 하지만 현재까지는 이에 대한 전향적인 대규모 임상 연구 결과가 보고된 바 없다.

향후 비만인구의 증가에 따른 비만치료제에 사용될 비용을 고려해 본다면 비만 관련 약제에 거는 기대 수준은 더 높아질 전망이다. 즉 비만치료제는 단순히 체중을 감소시키는 효과만으로는 부족하며 체중 감소를 지속할 수 있어야 한다. 또한 비만이 심혈관계 질환에 미치는 영향을 우선적으로 고려하여 비만 치료의 장기적인 목표는 지속적인 체중감소를 통한 심혈관계 질환의 이환율 및 사망률의 감소가 되어야 한다. 하지만 현재까지 개발된 모든 항 비만약제의 연구에서 중도 탈락이 현저하며 비만 관련된 주요 이환율 및 사망률에 대한 자료가 부족한 실정이다. 기존의 비만 약제 연구에서 심혈관계 이환율과 사망률에 대한 연구가 부족한 것은 체중감소에 따르는 이익과 위험에 대한 평가가 불충분하였

기 때문으로 판단된다.

향후 비만치료제들에서 시행 중인 대규모의 장기간 연구 결과 및 새로 개발된 약제들에서 이러한 기대 수준에 부응하는 결과를 보여주기를 기대해 본다.

## 참 고 문 헌

1. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG: Central nervous system control of food intake. *Nature* 404:661-671, 2000
2. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity: Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 160:898-904, 2000
3. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20:537-544, 1997
4. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343-1350, 2001
5. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M: The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21:1720-1725, 1998
6. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group: The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 25:2165-2171, 2002
7. Plodkowski RA, St Jeor ST: Medical nutrition therapy for the treatment of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32:935-969, 2003
8. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity: Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. *JAMA* 276:1907-1915, 1996
9. Yanovski SJ, Yanovski JA: Obesity. *N Engl J Med*



- 346:591-602, 2002
10. WHO Western Pacific Region, International Association for the Study of Obesity, International Obesity Task Force: *The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and Its Treatment*. pp. 15-21, Sydney, Australia, Health Communications Australia, 2000,
11. Hensrud DD: Pharmacotherapy for obesity. *Med Clin North Am* 84:463-476, 2000
12. Padwal RS, Majumdar SR: Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 369:71-77, 2007
13. Bray GA: Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Ann Intern Med* 119:707-713, 1993
14. Weintraub M, Hasday JD, Mushlin AI, Lockwood DH: A double-blind clinical trial in weight control: use of fenfluramine and phentermine alone and in combination. *Arch Intern Med* 144:1143-1148, 1984
15. Wong DT, Bymaster FP, Engleman EA: Prozac (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: twenty years since its first publication. *Life Sci* 57:411-441, 1995
16. Stock, MJ: Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obes* 21(Suppl 1): S25-S29, 1997
17. Ryan DH: Use of sibutramine and other noradrenergic and serotonergic drugs in the management of obesity. *Endocrine* 13:193-199, 2000
18. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A: The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23:1016-1024, 1999
19. Walsh KM, Leen E, Lean ME: The effect of sibutramine on resting energy expenditure and adrenaline-induced thermogenesis in obese females. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23:1009-1015, 1999
20. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Raskin P, Lebovitz HE, Weinstein SP; Sibutramine/Diabetes Clinical Study Group: Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2:175-187, 2000
21. Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM, Griffiths J: Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2:105-112, 2000
22. McNulty SJ, Ur E, Williams G; Multicenter Sibutramine Study Group: A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 26:125-131, 2003
23. Sharma AM: Sibutramine in overweight/obese hypertensive patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(Suppl. 4):S20-S23, 2001
24. Hazenberg BP: Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sibutramine in obese hypertensive patients. *Cardiology* 94:152-158, 2000
25. Fanghänel G, Cortinas L, Sánchez-Reyes L, Gómez-Santos R, Campos-Franco E, Berber A: Safety and efficacy of sibutramine in overweight Hispanic patients with hypertension. *Adv Ther* 20:101-113, 2003
26. Jordan J, Scholze J, Matiba B, Wirth A, Hauner H, Sharma AM: Influence of sibutramine on blood pressure: evidence from placebo-controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 29:509-516, 2005
27. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA: Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 20:270-279, 2000
28. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, Heimbürger DC, Lucas CP, Robbins DC, Chung J, Heymsfield SB: Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 281:235-242, 1999
29. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T, Weiss SR, Crockett SE, Kaplan RA, Comstock J, Lucas CP, Lodewick PA, Canovatchel W, Chung J, Hauptman J: Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 21:1288-1294, 1998
30. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS: Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf* 31:53-65, 2008
31. Hiley CR, Ford WR: Cannabinoid pharmacology in the cardiovascular system: potential protective mechanisms through lipid signalling. *Biol Rev Camb Philos Soc* 79:187-205, 2004
32. De Petrocellis L, Cascio MG, Di Marzo V: The

- endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol* 141:765-774, 2004
33. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L: The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation, *Nat Rev Drug Discov* 3:771-784, 2004
34. Di Marzo V, Matias I: Endocannabinoid control of food intake and energy balance, *Nat Neurosci* 8:585-589, 2005
35. Osei-Hyiaman D, De Pettillo M, Pacher P, Piu J, Liu J, Radaeva S, Batkai S, Harvey-White J, Mackie K, Offertaler L, Wang L, Kunos G: Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 115:1298-1305, 2006
36. Gomez R, Navarro M, Ferrer B, Trigo JM, Bilbao A, Del Arco I, Cippitelli A, Nava F, Piomelli D, Rodriguez de Fonseca F: A peripheral mechanism for CB1 cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding. *J Neurosci* 22:9612-9617, 2002
37. Onaivi ES, Leonard CM, Ishiguro H, Zhang PW, Lin Z, Akinshola BE, Uhl GR: Endocannabinoids and cannabinoid receptor genetics. *Prog Neurobiol* 66:307-344, 2002
38. Boyd ST, Fremming BA: Rimonabant: a selective CB1 antagonist. *Ann Pharmacother* 39:684-690, 2005
39. Gary-Bobo M, Elachouri G, Scatton G, Le Fur G, Oury-Donat F, Bensaid M: The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant (SR141716) inhibits cell proliferation and increases markers of adipocyte maturation in cultured mouse 3T3 F442A preadipocytes. *Mol Pharmacol* 69:471-478, 2006
40. Addy C, Wright H, Van Laere K, Gantz I, Erond N, Musser BJ, Lu K, Yuan J, Sanabria-Bohórquez SM, Stoch A, Stevens C, Fong TM, De Lepeleire I, Cilissen C, Cote J, Rosko K, Gendrano IN 3rd, Nguyen AM, Gumbiner B, Rothenberg P, de Hoon J, Bormans G, Depré M, Eng WS, Ravussin E, Klein S, Blundell J, Herman GA, Burns HD, Hargreaves RJ, Wagner J, Gottesdiener K, Amatruda JM, Heymsfield SB: The acyclic CB1R inverse agonist taranabant mediates weight loss by increasing energy expenditure and decreasing caloric intake. *Cell Metab* 7:68-78, 2008
41. Addy C, Li S, Agrawal N, Stone J, Majumdar A, Zhong L, Li H, Yuan J, Maes A, Rothenberg P, Cote J, Rosko K, Cummings C, Warrington S, Boyce M, Gottesdiener K, Stoch A, Wagner J: Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamic properties of taranabant, a novel selective cannabinoid-1 receptor inverse agonist, for the treatment of obesity: results from a double-blind, placebo-controlled, single oral dose study in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 48:418-427, 2008
42. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, RIO-Europe Study Group: Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 365:1389-1397, 2005
43. Despres JP, Golay A, Sjöström L: Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group: Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 353:2121-2134, 2005
44. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, RIO-North America Study Group: Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 295:761-775, 2006
45. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, RIO-Diabetes Study Group: Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Lancet* 368:1660-1672, 2006
46. Oh I, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, Eguchi H, Yamamoto M, Imaki T, Hashimoto K, Tsuchiya T, Monden T, Horiguchi K, Yamada M, Mori M: Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 443:709-712, 2006
47. Batterham RL, ffytche DH, Rosenthal JM, Zelaya FO, Barker GJ, Withers DJ, Williams SC: PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature* 450:106-109, 2007
48. Sloth B, Davidsen L, Holst JJ, Flint A, Astrup A: Effect of subcutaneous injections of PYY1-36 and PYY3-36 on appetite, ad libitum energy intake, and plasma free fatty acid concentration in obese males. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293:E604-E609, 2007
49. Gantz I, Erond N, Mallick M, Musser B, Krishna R, Tanaka WK, Snyder K, Stevens C, Stroh MA, Zhu H,

- Wagner JA, MacNeil DJ, Heymsfield SB, Amatruda JM: Efficacy and safety of intranasal peptide YY3-36 for weight reduction in obese adults. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1754-1757, 2007
50. Erondur N, Addy C, Lu K, Mallick M, Musser B, Gantz I, Proietto J, Astrup A, Toubro S, Rissanen AM, Tonstad S, Haynes WG, Gottesdiener KM, Kaufman KD, Amatruda JM, Heymsfield SB: NPY5R antagonism does not augment the weight loss efficacy of orlistat or sibutramine. *Obesity (Silver Spring)* 15:2027-2042, 2007
  51. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S: Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 341:879-884, 1999
  52. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, McCamish M: Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 282:1568-1575, 1999
  53. Hukshorn CJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS, Farid AR, Smith FJ, Campfield LA: Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4003-4009, 2000
  54. Bessesen DH: Update on obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2027-2034, 2008
  55. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV: Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 337:581-588, 1997
  56. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI: Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 343:1826-1832, 2000
  57. Haller CA, Benowitz NL: Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 343:1833-1838, 2000
  58. Sharma AM: Sibutramine in overweight/obese hypertensive patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Dec;25 Suppl 4:S20-S23.
  59. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, Saris WH, Van Gaal LF: Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 356:2119-2125, 2000
  60. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L: Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 27:155-161, 2004
  61. Kelley DE, Kuller LH, McKolanis TM, Harper P, Mancino J, Kalhan S: Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:33-40, 2004
  62. Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni A, Sharma A, Brisco W, Deaton R, Shepherd G, James P; SCOUT Investigators: Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J* 28:2915-2923, 2007
  63. Sharma AM, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Bacher HP, Shepherd GM, James WP; SCOUT Investigators: Blood pressure changes associated with sibutramine and weight management - an analysis from the 6-week lead-in period of the sibutramine cardiovascular outcomes trial (SCOUT). *Diabetes Obes Metab* 2008 Jul 29. [Epub ahead of print]
  64. Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular Endpoints and Outcomes(CRESCENDO). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00263042 (sanofi-aventis). <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00263042>