

## 비만약제의 최신지견

김철식

한림대학교성심병원 내분비내과

### Recent Advances for Anti-Obesity Agents

**Chul Sik Kim**

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea

#### Abstract

Obesity is one of the most significant risk factor for diabetes, cardiovascular disease, malignancy and other chronic diseases. The obesity and its associated conditions is one of the most urgent health concerns worldwide. Lifestyle modifications comprising diet modification, exercise, and behavior therapy are basic to the treatment for obesity. However, it has become apparent that lifestyle modifications alone will not be enough for many patients with obesity. Therefore, apractical approach includes consideration of pharmacotherapeutic options. Until 2012, orlistat was the only approved medication for long-term obesity management. In 2012, lorcaserin and phentermine/topiramate were approved by the USA Food and Drug Administration as new anti-obesity drugs, and in 2014, two additional medications were added, naltrexone/bupropion and liraglutide. This review discusses the different pharmacotherapeutic options for the treatment of obesity.

**Keywords:** Anti-obesity agents, Obesity

#### 서론

비만은 제2형 당뇨병, 고혈압, 심장병, 뇌졸중 등을 유발

할 수 있고 조기 사망과 밀접한 관련이 있을 뿐 아니라, 삶의 질에도 부정적인 영향을 미칠 수 있다[1]. 20세기 이전에는 비만은 상당히 드문 질환이었으나[2] 점차 증가하여

Corresponding author: Chul Sik Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea, E-mail: ironeat@gmail.com

Received: Nov. 9, 2015; Accepted: Nov. 13, 2015

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2015 Korean Diabetes Association

1997년 세계보건기구에서는 비만을 전 세계적으로 매우 중요한 보건문제로 규정하였다[3]. 2014년도에 전 세계 인구 중 6억 명 이상이 비만에 해당이 되며 이는 16세 이상 인구의 13%에 해당되는 높은 수치이다[4].

우리나라의 경우 2011년 국민건강영양조사에 따르면 체질량지수(body mass index, BMI)  $25 \text{ kg/m}^2$  이상의 비만 유병률은 30세 이상에서 32.0%로 1998년 조사 당시의 26.9%보다 5.1% 증가되어 과거에 비해 많이 증가된 것을 알 수 있다[5]. 우리나라는 최근 들어 비만인구의 급격한 증가가 예측되는 바, 비만으로 인해 발생 가능한 보건학적 및 사회경제적 문제들이 더욱 커질 전망이다[3,6,7].

현재 사용되고 있는 비만의 치료법으로는 식사요법, 운동요법, 행동요법 등 생활습관을 교정하는 방법과 약물치료 및 수술적 치료법 등이 있다. 이 중 생활습관 교정이 우선적으로 시행되어야 하지만[8], 생활습관을 교정하는 일이 쉽지 않을 뿐만 아니라, 식사요법, 운동요법만으로 체중을 감량하는 데는 한계가 있어서, 많은 경우에 약물치료가 필요하게 된다[9,10].

비만증 약물치료에 대한 필요성에도 불구하고 많은 약물이 효과가 부족하거나 심각한 부작용으로 인하여 장기간 사용으로 사용할 수 있는 약물은 별로 많지 않다. 최근까지도 항정신병약물, 이노제 등의 남용이 문제가 되어 왔고, 교감신경흥분제인 펜터민(phentermine)과 세로토닌계 약물인 펜푸루아민(fenfluramine)의 복합제가 체중 감량효과는 뛰어났으나 심장판막에 부작용을 일으키게 되어 1997년 사용이 금지되기도 하였다[11]. 또한 cannabinoid-1 수용체 길항제인 리모나반트(rimonabant)도 자살충동의 부작용으로 시판이 취소되었으며, 여러 비만 신약들이 부작용 및 부족한 항비만 효과로 인하여 개발이 중단되거나 사용이 불허되었다. 비교적 안전한 약제로 알려진 시부트라민(sibutramine)도 심혈관계 질환 고위험군에서 사용하는 경우 심혈관계 부작용이 높아지는 것으로 나타나 2010년에 사용이 중지된 바 있다[12].

비만증 환자에서 치료의 목표로 초기 체중의 약 5~10% 정도를 감량하는 것이 권장되고 있는데 식사조절, 운동요

법 등의 비약물 요법을 한 뒤 3~6개월 후에도 기존 체중의 10%도 감소되지 않으면 약물 치료를 고려한다[13]. 또한 비만 약물치료는 식사조절, 운동요법 및 행동 치료를 함께 시행할 때 최대 효과를 거둘 수 있다[14].

약물치료의 적응증으로 미국국립보건원에서 제시한 BMI에 따른 치료 지침에서는 BMI가  $30 \text{ kg/m}^2$  이상인 경우, 혹은  $27 \text{ kg/m}^2$  이상이면서 심혈관계질환 고위험군(고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증)이거나 수면 무호흡증이 동반된 경우 약물 요법을 시도할 것을 권고하였다[15]. 대한비만학회의 경우, 아시아-태평양 비만치료 지침에 따른 아시아인의 비만 기준인 BMI  $25 \text{ kg/m}^2$  이상인 경우, 혹은  $23 \text{ kg/m}^2$  이상 이면서 위와 같은 합병증이 동반된 경우 약물치료를 고려할 수 있다고 제안하였다[13]. 한편 소아, 임신부, 수유부, 뇌졸중, 심근경색증, 중증 간장애, 신장애, 정신적 질환을 가지고 있는 경우에는 비만치료제가 권유되지 않는다.

## 국내에서 사용 가능한 미국식품의약국 (USA Food and Drug Administration) 승인 비만치료제

시부트라민(sibutramine)이 시장에서 사라진 후 올리스타트(orlistat)가 장기 사용 가능한 유일한 약제였지만 2012년에 phentermine/topiramate 병합제(Qsymia<sup>®</sup>)와 로카세린(lorcaserin)이 미국식품의약국 승인을 받았으며, 2014년에는 naltrexone/bupropion 병합제(Contrave<sup>®</sup>)와 당뇨병 치료제인 리라글루타이드(liraglutide)가 추가로 비만치료제로 미국식품의약국 승인을 받았다. 한편 현재까지 국내에서 사용 가능한 미국식품의약국 승인 비만치료제는 Table 1과 같다.

### 1. 교감신경작용제

1970년대부터 사용되었던 약물 계열로서 벤즈헤타민(benzhetamine), 디에틸프로피온(diethylpropion), 마진돌(mazindol), 펜디메트라진(phendimetrazine), 그리고

**Table 1.** USA FDA approved anti-obesity medications in Korea and DEA schedules

Generic name	DEA schedule	Approved use	Dosage
Orlistat	None	Long-term	120 mg tid
Diethylpropion	IV	Short-term	25 mg tid
Phentermine	IV	Short-term	15~37.5 mg sid
Mazindol	IV	Short-term	1 mg sid~tid
Phendimetrazine	III	Short-term	35 mg tid
Lorcaserin	IV	Long-term	10 mg sid

FDA, Food and Drug Administration; DEA, Drug Enforcement Agency; tid, three times a day; sid: once a day.

펜터민 등이 있으며 남용의 위험이 있는 약제로 분류되어 있으나 실제 그 가능성은 낮다. 과거에 사용되던 암페타민(amphetamine), 메트암페타민(methamphetamine), 펜메트라진(phenmetrazine)은 남용의 위험성이 높아 더 이상 사용하지 않는다.

펜터민은 시상하부에서 노르아드레날린 유리를 촉진함으로써 식욕을 억제한다. 과거 펜푸루아민 또는 텍스펜푸루아민(dexfenfluramine과 병용 시 원발성 고혈압, 판상 심장 질환이 보고되었으나, 펜터민 단일제는 이러한 부작용이 거의 없다. 펜터민과 디에칠프로피온은 통상 12주 이내로 사용하는 것으로 허가되었다. 부작용으로서 구갈, 변비, 불면증, 쇠약감, 그리고 혈압상승 등이 있다[16]. 이 계열의 약물은 중등도 이상의 고혈압, 심혈관질환, 갑상선기능항진증이 있는 경우에는 투여하지 않는 것이 바람직하다. 펜디메트라진은 식욕억제 효과가 있는 항정신성약물로 3개월 이내로 사용해야 한다. 이 약물 또한 갑상선 기능이 항진되어 있거나 심한 고혈압, 녹내장, 심혈관질환 등이 있는 환자에서는 사용금기이다.

## 2. 올리스타트(orlistat)

말초에 작용하는 비만치료제로는 리파아제억제제인 올리스타트가 있다. 올리스타트는 위와 소장의 접막에서 리파아제를 억제하여 중성지방이 지방산으로 분해되어 장관 내로 흡수되는 것을 차단함으로써 체중 감량 효과를 나타낸다

[14,16]. 올리스타트는 장관 내 중성지방의 흡수를 약 30% 정도 억제하여 지방제한 식사보다 더 많은 체중 감량 효과를 유도한다[17].

올리스타트를 이용한 장기간 연구인 XENDOS (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) 연구에서 1년째(기저체중에 비해 11% 감소 vs. 6% 감소)와 4년째(기저체중에 비해 6.9% 감소 vs. 4.1% 감소)에 유의한 체중 감소가 유지되었을 뿐만 아니라 내당능장애에서 당뇨병으로의 진행 또한 37% 감소되었다[18].

올리스타트를 1년 이상 투여한 위약대조연구를 메타분석한 결과에서도 위약과 비교하여 5% 및 10% 이상의 체중 감량 효과를 보인 환자가 21%와 12% 더 많았으며, 혈당 감소효과 및 저밀도지단백 콜레스테롤 감소 및 수축기 혈압 감소(1.52 mm Hg), 이완기 혈압 감소(1.38 mm Hg)를 보였다[19].

올리스타트는 체내로 흡수가 되지 않기 때문에 전신적인 부작용은 없으나 지용성 비타민의 흡수가 감소될 수 있다. 대개 혈중 비타민 농도에 영향을 미치지 않지만 장기간 복용하는 환자에서는 일반적으로 지용성 비타민의 공급이 권장된다. 부작용으로 절끔 지방변(oily spotting), 지방 배출, 빈번한 배변, 대변실금 등이 나타날 수 있는데 이러한 부작용을 최소화하기 위해서는 식단에서 지방함량의 비율을 30% 이하로 낮추는 것이 필요하다. 담즙정체성 간염(cholestatic hepatitis)이 발생할 수 있으나 그 빈도는 극히 낮다. 교감신경작용제들에 비해서 장기간 사용이 가능한

약제이다.

### 3. 로카세린(lorcaserin)

로카세린은 식욕조절중추인 시상하부에 존재하는 세로토닌 수용체 5-HT<sub>2C</sub> 수용체에 선택적으로 작용하는 약물로 프로오피오멜라노코르틴(proopiomelanocortin, POMC) 뉴런시스템을 활성화시켜서 식욕을 억제하고 체중 감소를 일으킨다[20]. 임상연구에서 대략 1일 칼로리 섭취량 250 kcal 정도를 감소시킬 수 있는 것으로 알려졌다[21]. 예전에도 펜푸루아민과 텍스펜푸루아민과 같이 이러한 수용체에 작용하는 약제가 있었으나, 체중 감소효과는 우수한 반면 비선택적 약제들로서 5-HT<sub>2B</sub> 수용체에도 작용하여 심장관막질환 발생과의 관련성 때문에 시장에서 사라지게 되었다[22].

비만 혹은 과체중을 가진 사람에서 52주 동안 생활습관 교정과 함께 로카세린 10 mg 및 위약을 투여한 임상연구(Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management, BLOOM trial)에서 로카세린 투여군은 5.8 kg, 위약 투여군은 2.2 kg의 체중 감소를 보였다[23]. BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 이상의 비만 환자 또는 BMI가 27 kg/m<sup>2</sup> 이상이면서 고위험군인 환자를 포함한 대규모의 BLOSSOM 연구에서 식사요법과 운동요법에 추가하여 로카세린 10 mg 하루 2회, 10 mg 하루 1회, 그리고 위약군을 1년간 비교한 연구 결과, 5% 이상 체중 감소를 보인 환자(각각 47.2%, 40.2%, 25%)와 10% 이상 체중 감소를 보인 환자 비율(각각 22.6%, 17.4%, 9.7%)이 로카세린 약제 투여군에서 유의하게 높았다[24]. 한편 비만한 제2형 당뇨병 환자에게 1년간 로카세린 10 mg을 하루 1회, 혹은 2회 투여한 BLOOM-DM (BLOOM-in Diabetes Mellitus) 연구에서 5% 이상의 체중 감량에 성공한 환자의 비율이 각각 44.7%, 37.5%로 위약군 16.1%에 비하여 유의하게 높았으며 혈당의 개선도 관찰되었다[25]. 한편 임상에서 가장 흔히 호소하는 부작용은 두통이며 이외 어지러움, 오심, 피로감 등이 있으며 심장관막 질환 발생 혹은 악화는 보이지 않

았다.

### 4. 토피라메이트(topiramate)/펜터민(phentermine) 복합제(Qsymia<sup>®</sup>)

이 약은 기존의 단기식욕억제제인 펜터민 속방형(instant release) 제제와 간질 및 편두통 등의 신경치료제인 토피라메이트의 서방형(controlled release) 제제의 복합제이다. 펜터민은 아드레날린성 식욕억제제이며 토피라메이트는 간질치료 및 편두통의 예방에 사용되는 신경치료제로 비만약제로서 승인되지는 않았으나 여러 임상연구에서 체중 감소 효과를 보여왔다. 토피라메이트는 포만감 증가, 에너지소비량 증가, 열량섭취 감소 및 미각이상을 유발하여 체중을 감소시키는 것으로 알려져 있는데 체중 감소를 일으키는 기전은 정확히 알려져 있지 않으나 뉴런의 GABA (gamma-aminobutyric acid) 수용체를 자극하는 것으로 생각된다[26]. 이 복합제는 두 약제의 기전상의 시너지 효과를 기대하고, 부작용 감소를 통한 복용 순응도 증가를 기대한 비만 치료제이다.

BMI 35 kg/m<sup>2</sup> 이상의 고도비만증 환자에서 이 복합제를 56주 동안 사용한 Controlled-Release Phentermine/Topiramate in Severely Obese Adults: A Randomized Controlled Trial (EQUIP) 연구에서 저용량 복합제(phentermine 3.75 mg/ topiramate 23 mg)를 사용한 군에서는 기저대비 5.1%, 고용량 복합제(phentermine 15 mg/topiramate 92 mg)를 사용한 군에서는 10.9%의 체중 감량을 보였다[27]. 과체중 및 비만환자를 대상으로 한 CONQUER 연구에서 1년 동안 중간용량 복합제(phentermine 7.5 mg/topiramate 46 mg)과 고용량 복합제를 사용한 결과 각각 8.1 kg과 10.2 kg의 체중 감소가 나타났다. 위약군의 1.4 kg 체중 감소에 비하면 유의하게 높은 수준이었다[28].

과체중 및 비만한 환자를 대상으로 이 복합제를 2년 동안 투여한 연구에서 위약군, 중간용량 복합제 투여군 및 고용량 복합제 투여군에서 각각 -1.8%, -9.3%, -10.5%의 체중

감소로 지속적인 약물 효과를 보였으며 또한 심혈관질환 위험인자 개선과 함께 심혈관질환 발생면에서도 안전성을 보여주었다[29]. 흔한 부작용으로는 입마름, 감각이상, 변비, 불면 등이 있다.

한편 미국식품의약국에서 사용이 허가된 로카세린은 12주 사용 후 최소 5% 이상의 체중이 감소하지 않으면 사용을 중단하도록 권고하였고, 큐시미아의 경우 12주 사용 후 최소 3%의 체중이 감소하지 않으면 사용을 중단하거나 약제의 용량을 증량하도록 권고하였고, 용량 증가 후 12주 후에도 최소 5%의 체중 감소가 없으면 점차적으로 약제를 중단하도록 권고하였다.

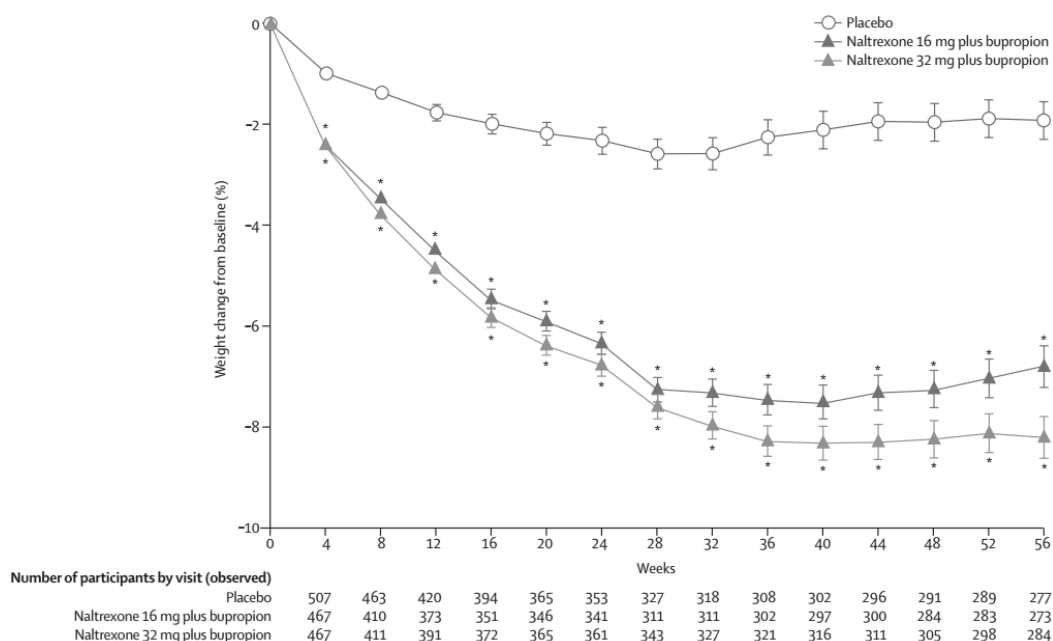
## 5. 날트렉손(naltrexone)/부프로피온(bupropion)복합제 (Contrave®)

날트렉손은 마약중독 및 알코올중독치료제이며 부프로피온은 항우울제이며 금연치료에도 쓰이는 약물로 날트렉손은 오피오이드(opioid) 수용체에 작용하여 시상하부 POMC 뉴런흥분성을 증가시켜서 식욕을 억제하고 체중 감소를 일

키며 부프로피온은 노르에피네프린 및 도파민의 재흡수를 억제하는 약물로 시상하부 POMC 뉴런에서의 작용을 통하여 음식섭취량을 감소시키고, 에너지소비를 증가시켜 체중 감소를 유도한다. 따라서 이 두 약물은 함께 사용하는 경우 상승효과를 기대할 수 있으며[30], 2014년 9월에 미국식품의약국은 BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 이상이거나 고혈압, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증 중 하나 이상을 가진 환자 중 BMI가 27 kg/m<sup>2</sup> 이상인 경우 이 복합제의 사용을 승인하였다.

비만한 환자를 대상으로 56주 동안 진행이 되었던 Contrave Obesity Research I (COR-I) 연구에서 날트렉손 32 mg과 부프로피온 360 mg 복합제를 투여한 군에서는 6.1%의 체중 감소를 보였으며 날트렉손 16 mg과 부프로피온 360 mg 복합제 투여군에서는 5.0%의 체중 감소를 보였다(Fig. 1). 또한 체중 5% 이상 감량에 성공한 비율은 날트렉손 32 mg과 부프로피온 360 mg 복합제 투여군에서 48%, 날트렉손 16 mg과 부프로피온 360 mg 복합제 투여군에서는 39%로 위약군에 비하여 유의하게 높게 나타났다[31].

후속 연구인 COR-II 연구에서도 날트렉손 32 mg과 부프로



**Fig. 1.** Change in bodyweight for 56 weeks of naltrexone plus bupropion treatment. Revised from the article of Greenway et al (Lancet 2010;376:595-605) [31] with original copyright holder's permission.



로피온 360 mg 복합제의 체중 감량 효과(기저대비 6.4% 감량, 5% 이상 체중 감량 성공률 50.5%) 및 심혈관대사지표의 개선효과가 유의하게 나타나 미국식품의약국은 이 복합제의 사용을 BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 이상인 환자 또는 고혈압, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증 중 질환 하나 이상을 동반한 BMI 27 kg/m<sup>2</sup> 이상인 경우에서 체중조절에 쓰이도록 승인하였다[32].

부작용으로는 메스꺼움, 변비, 두통, 구토, 현기증, 불면증, 설사 및 자살 위험성의 증가 가능성이 있다. 금기증으로는 경련, 섭식장애, 마약성 진통제 사용, monoamine oxidase 억제제 사용, 임신 등이 있다. 한편 18세 미만에 대해서는 효과 및 안정성에 대한 자료가 없는 상태이다.

## 6. 리라글루타이드(liraglutide)

리라글루타이드는 작용시간이 긴 글루카곤양 펩티드-1 (glucagon-like peptide-1) 수용체에 작용하는 약물로 이미 제2형 당뇨병 치료제로 쓰이고 있다. 리라글루타이드는 2014년 12월에 미국식품의약국으로부터 체중 감량을 위한 처방이 승인되었다. 당뇨병으로 치료제로 개발된 리라글루타이드(Victoza<sup>®</sup>)는 1.2 mg, 1.8 mg 제형인데 반하여, 비만 치료목적으로 사용되는 Saxenda<sup>®</sup>는 리라글루타이드 3 mg 주사제형으로 1일 1회 피하지방으로 투여한다.

당뇨병이 없으며 과체중 혹은 비만한 564명의 환자에서 2년 동안 시행된 연구에서 하루 리라글루타이드 3 mg을 투여하였을 때 1년 후 체중은 위약군보다 5.8 kg 더 감소하였으며 올리스타트 투여군보다 추가로 3.8 kg의 체중 감소 효과가 있었다. 2년째에도 올리스타트 투여군에 비해 3.0 kg의 추가 체중 감소 효과가 있었다. 또한 혈압과 지질을 개선하여 심혈관질환의 위험을 감소시켰고 당뇨병과 대사증후군의 발생을 낮췄다[33].

기준에 저칼로리식사요법을 통해 체중을 5% 이상 감량한 사람들에서 56주간 리라글루타이드 3 mg을 투여한 Satiety and Clinical Adiposity—Liraglutide (SCALE) 연구에서 위약(기저대비 0.2% 감량)에 비하여 더 나은 체중 감소 효

과(기저대비 6.2% 감량) 및 체중 감소 유지효과(5% 이상 체중 감량 유지율 81.4%, 위약군의 경우 48.9%)를 보여 주었다[34].

부작용으로는 오심, 구토, 설사, 변비, 식욕 저하가 흔하고, 췌장염의 위험성도 제기되고 있다. 또한 맥박이 상승할 수 있어 지속적으로 나타나는 경우 약물중단이 필요할 수도 있다. 한편 미국식품의약국은 Saxenda<sup>®</sup>를 16주 동안 투여했는데도 체중이 4% 이상 줄지 않으면 약물투여를 중단하도록 권고하였다.

## 맺는 말

비만은 전 세계적으로 증가하고 있으며 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증 및 심혈관 질환의 위험 요인이다. 체중을 줄이면 심혈관 대사지표 및 심혈관질환의 위험성이 개선되기 때문에 비만 환자의 치료에 있어서 가장 중요한 부분은 체중 감소이다. 하지만 기존의 생활요법으로는 충분한 체중 감소효과를 보기 어려운 현실이므로 적절한 비만약물치료가 필요한데 현재 안전하고 효과적인 비만증 치료제가 많지 않기 때문에 새로운 비만치료제에 대한 요구가 크다. 최근 미국식품의약국은 로카세린, 토피라메이트/펜터민 복합제(Qsymia<sup>®</sup>), 날트렉손/부프로피온 복합제(Contrave<sup>®</sup>) 및 리라글루타이드(Saxenda<sup>®</sup>)를 비만치료제로 승인을 하였으며, 이 중 로카세린은 현재 우리나라에서 사용 가능한 상태이다. 이러한 새로운 비만약물들은 적절한 체중 감량 효과를 보이며 약 2년 정도의 임상연구를 통하여 심각한 부작용은 관찰되지 않았으나 장기간 사용하는 경우 미치게 될 심혈관계에 대한 효과 및 안정성 결과에 대한 귀추가 주목된다.

## REFERENCES

- Haslam DW, James WP. Obesity. Lancet 2005;366:1197-209.
- Haslam D. Obesity: a medical history. Obes Rev 2007;8 Suppl 1:S31-6.

3. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: WHO; 2000.
4. World Health Organization. Obesity and overweight. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (cited 2015 Nov 8).
5. Kim CS, Ko SH, Kwon HS, Kim NH, Kim JH, Lim S, Choi SH, Song KH, Won JC, Kim DJ, Cha BY; Taskforce Team of Diabetes Fact Sheet of the Korean Diabetes Association. Prevalence, awareness, and management of obesity in Korea: data from the Korea national health and nutrition examination survey (1998-2011). *Diabetes Metab J* 2014;38:35-43.
6. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, Micic D, Maislos M, Roman G, Schutz Y, Toplak H, Zahorska-Markiewicz B; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts* 2008;1:106-16.
7. James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med* 2008;263:336-52.
8. Plodkowski RA, St Jeor ST. Medical nutrition therapy for the treatment of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:935-65.
9. Hensrud DD. Pharmacotherapy for obesity. *Med Clin North Am* 2000;84:463-76.
10. Bassett J, International Diabetes Institute; World Health Organization; Regional Office for the Western Pacific; International Association for the Study of Obesity; International Obesity Task Force. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. St Leonards, Australia: Health Communications Australia; 2000.
11. 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* 1997;337:581-8.
12. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-17.
13. Korean Society for the Study of Obesity. Treatment guideline of obesity 2012. Seoul: Korean Society for the Study of Obesity; 2012.
14. Vetter ML, Faulconbridge LF, Webb VL, Wadden TA. Behavioral and pharmacologic therapies for obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:578-88.
15. National Institutes of Health. The Practical Guide; identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2000.
16. Bray GA, Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation* 2012;125:1695-703.
17. McNeely W, Benfield P. Orlistat. *Drugs* 1998;56:241-9.
18. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjörström 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* 2004;27:155-61.
19. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335:1194-9.
20. Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F, Reyes-Saldana H, Espitia S, Yuskin D, Whelan K, Martin M, Morgan M, Chen W, Al-Shamma H, Smith B, Chalmers D, Behan D. Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> agonist: in vitro and in vivo

- pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325:577-87.
21. Lam DD, Przydzial MJ, Ridley SH, Yeo GS, Rochford JJ, O'Rahilly S, Heisler LK. Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist promotes hypophagia via downstream activation of melanocortin 4 receptors. *Endocrinology* 2008;149:1323-8.
22. Weissman NJ, Tighe JF Jr, Gottdiener JS, Gwynne JT. An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine, or placebo. Sustained-Release Dexfenfluramine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:725-32.
23. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, Bays H, Shanahan WR; Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245-56.
24. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, Anderson CM; BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3067-77.
25. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, Raether B, Anderson CM, Shanahan WR. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1426-36.
26. Astrup A, Toubro S. Topiramate: a new potential pharmacological treatment for obesity. *Obes Res* 2004;12 Suppl:167S-73S.
27. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiers ML, Najarian T, Tam PY, Troupin B, Day WW. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:330-42.
28. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, Day WW. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-52.
29. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, Schwiers M, Day WW, Bowden CH. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:297-308.
30. Ornellas T, Chavez B. Naltrexone SR/Bupropion SR (Contrave): a new approach to weight loss in obese adults. *P T* 2011;36:255-62.
31. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, Kim DD, Dunayevich E; COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:595-605.
32. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, Kim D, Dunayevich E; COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:935-43.
33. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, Niskanen L, Rasmussen MF, Rissanen A, Rössner S, Savolainen MJ, Van Gaal L; NN8022-1807 Investigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog,



liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:843-54.

34. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, Aronne L; NN8022-1923 Investigators. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide

after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443-51.