

## 당뇨병에서 지속되는 비만에 대한 장기간 사용 가능한 약물요법

김종화

세종병원 내분비대사내과

### Long-Term Current Management of Enduring Obesity in Diabetes

Chong Hwa Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Sejong General Hospital, Bucheon, Korea

#### Abstract

Obesity increases the risk of diabetes, hypertension, and cardiovascular diseases, ultimately contributing to mortality. The Korean Society for the Study of Obesity (KSSO) was established to improve the management of obesity through research and education; to that end, the Committee of Clinical Practice Guidelines of the KSSO reviews systemic evidence using expert panels to develop clinical guidelines. Weight-loss medications are effective adjuncts to diet, physical activity, and behavioral counseling for select Korean patients with type 2 diabetes and body mass index  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Potential benefits must be weighed against the potential risks of these medications. If a patient's response to weight-loss medications is  $< 5\%$  weight loss after 3 months or if there are significant safety or tolerability issues at any time, the medication should be discontinued and alternative medications or treatment approaches should be considered. Long-term medications for enduring obesity have traditionally fallen into two major categories, centrally-acting anorexiants and peripherally acting medications, such as orlistat. In this paper, I provide the definition of obesity in Korea and describe anti-obesity medications currently available for long-term treatment in diabetes.

**Keywords:** Anti-obesity drugs, Bupropion, Combination drug, Contrave, Diabetes mellitus, Liraglutide, Lorcaserin, Naltrexone, Obesity, Orlistat, Qsymia, Phentermine, Topiramate

Corresponding author: Chong Hwa Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Sejong General Hospital, 28 Hohyeon-ro 489beon-gil, Bucheon 14754, Korea, E-mail: drangelkr@hanmail.net

Received: Jan. 22, 2020; Accepted: Feb. 9, 2020

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 © 2020 Korean Diabetes Association

## 서론

비만은 체지방의 과잉 축적 상태이다. 비만할수록 제2형 당뇨병 발생의 위험성이 증가하며 제2형 당뇨병 발생의 위험은 체질량지수(body mass index, BMI) 1 kg/m<sup>2</sup> 증가할 때마다 20%씩 증가한다고 보고하고 있다[1,2]. 따라서 제2형 당뇨병의 위험이 정상인에 비해 BMI 27~30 kg/m<sup>2</sup>까지는 약 100%, 그 이상에서는 약 300% 높아진다. 정상체중과 비교하여 비만해지면 제2형 당뇨병 발생위험이 5~13배 더 상승한다[3]. 지방세포에서 분비되는 유리지방산 및 염증성 사이토카인 등에 의한 인슐린작용의 저해와 이로 인한 인슐린저항성이 대표적인 주요 병태생리로 여겨진다[4]. 비만은 여러 다른 만성질환의 위험요인이 되며 고혈압, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증, 관상동맥질환, 수면 무호흡증과 같은 대사성 질환뿐만 아니라 자궁내막암, 유방암, 전립선암 및 대장암과 같은 암 발생과도 밀접한 관련이 있다[4,5]. 따라서 비만은 치료해야 되는 질환으로 본 논문에서는 우리나라 비만 진단기준과 항비만약제에 대해서 논의하고자 한다.

## 본론

### 1. 비만 진단기준

세계보건기구에서는 인종이나 성별과 관계없이 BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 이상을 과체중, 30 kg/m<sup>2</sup> 이상을 비만으로 정의하지만[6,7] 한국인을 포함한 아시아인들의 경우 BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 이하에서도 당뇨병 및 심혈관계질환 위험이 증가하며, 동일한 BMI에서 서양인에 비해 상대적으로 복부지방과 체지방률이 높아 연구 결과를 바탕으로 세계보건기구 아시아 태평양지역과 대한비만학회에서는 비만 전 단계(과체중 또는 위험체중)의 기준을 BMI 23 kg/m<sup>2</sup> 이상, 비만 기준은 BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 이상으로 정의하였다[8]. 최근 국민건강보험공단 빅데이터(1,956만 명)를 분석한 연구에서 우리나라 성인 BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 이상에서 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증 등의 비만 동반질환의 위험비(hazard ratio)가 유의하게

증가되었다. 또한 같은 연구에서 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증의 3가지 질환 중 1가지 이상을 가질 위험에 대한 분별점(cuff-off point)은 BMI 23 kg/m<sup>2</sup>로 확인되었으며, BMI 23 kg/m<sup>2</sup> 이상을 대상으로 2차 분석한 결과에서 분별점은 25 kg/m<sup>2</sup>로 확인되었다. BMI가 증가함에 따라 동반질환의 위험은 지속적으로 증가하나 그 증가율은 BMI 35~37 kg/m<sup>2</sup> 이상에서는 감소하는 경향을 보였다[9].

### 2. 비만의 치료 목적 및 약물 요법 적응증

비만 치료의 목적은 단순히 체중 감량에만 있는 것이 아니라 위와 같은 비만과 관련된 질병 발생 및 사망률을 감소시키기 위해 심혈관 및 대사 지표를 개선함으로써 건강을 유지하는 것이다. 체중을 5~10% 감소시키면 심혈관계 위험요소 및 당뇨병 발생위험을 감소시킬 수 있으므로 미국 국립보건원에서는 체중감소의 일반적인 원칙으로 10% 정도의 체중감소를 비만 치료의 목표로 권유하고 있다[1]. 비만의 기본적인 치료 방법은 식사치료, 운동치료 및 행동치료이며 약물치료는 이들의 보조적인 치료법이다. 미국식품의약품안전처(U.S. Food and Drug Administration)에서는 비만약물치료의 적응증으로 BMI가 30 kg/m<sup>2</sup> 이상인 경우, 혹은 27 kg/m<sup>2</sup> 이상이면서 심혈관계 합병증(고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증)이나 수면 무호흡증이 동반된 경우 약물 요법을 시도할 것을 권고하였다[10]. 아시아인의 경우, 아시아-태평양 비만치료 지침에서는 아시아의 비만 기준인 BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 이상인 경우, 혹은 23 kg/m<sup>2</sup> 이상이면서 위와 같은 합병증이 동반된 경우 약물치료를 고려할 수 있다고 제안하였고[11], 대한비만학회에서는 한국인의 인종적 특성을 고려하여 BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 이상인 환자에서 비약물치료로 체중 감량에 실패한 경우에 약물 처방을 고려하는 것을 권고하고 있다[12]. 일반적으로 체중이 줄어들면 기초대사량이 감소하며, 이러한 변화는 체중이 감소된 상태 동안 지속적으로 유지된다. 따라서 감량된 체중을 계속 유지하기 위해서 비만인은 지속적으로 에너지 섭취량을 줄이거나 에너지 소모량을 늘리는 생활 방식을 유지해야 한다. 체

중 감량을 유도할 수 있는 비만 치료제를 사용하는 경우에도 약제를 중단하면 빠른 체중 재증가가 발생한다[2]. 따라서 단기간 약물 사용에 의한 체중감소는 바람직한 체중 감량 방법이 아니다.

2020년 1월 현재, 국내에서 장기간 사용 허가를 받은 비만 치료제는 orlistat (제니칼®; Roche, Basel, Switzerland), naltrexone-bupropion (콘트라브®; Orexigen Therapeutics, Inc., La Jolla, CA, USA), liraglutide (삭센다®; Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark), phentermine-topiramate (큐시미아®; Vivus Inc., Mountain View, CA, USA)로 4가지가 있다.

### 3. 비만약물치료의 기본 원칙

대한비만학회에서는 비만약물치료 시 다음과 같은 기본 원칙을 감안하여 시행하는 것을 권고하고 있다[13].

- 1) 비만에서의 약물치료는 비만으로 인한 심혈관 질환 및 건강상의 문제로 체중 감량이 필요한 경우에만 적용되어야 하며 미용을 목적으로 사용되어서는 안된다.
- 2) 비만 치료를 위해 식사 조절, 운동 등의 비약물치료를 한 뒤 3~6개월 후에도 기존 체중의 10% 이상 감소되지 않으면 약물치료를 시작한다.
- 3) 비만약물치료는 장기적으로 안정성과 유효성이 확립된 것으로 시작한다.
- 4) 비만 치료는 표준 체중을 목표로 하는 것이 아니라 기존 체중의 5~10% 정도만을 감소하여도 건강상의 이득이 있음을 환자에게 주지시켜야 한다.
- 5) 약물치료는 비약물치료를 대신할 수 없으며 생활습관 교정을 시행하면서 보조적으로 시행하여야 한다.
- 6) 비만약물치료는 반드시 의학적 감시하에서 이루어져야 한다.
- 7) 비만에서의 약물치료는 비만의 장기적 관리의 한 부분으로 이해되어야 하며 약물치료의 이득과 비만의 위험성을 잘 저울질하여 개개인의 건강 상태에 따라 신중하게 사용되어야 한다.

- 8) 어떠한 약제를 사용하였는지 3개월 내에 5~10%의 체중 감량이 없거나 동반질환의 개선 효과가 보이지 않으면 더 이상 같은 약제를 지속하여서는 안되고 약제 변경을 고려하여야 한다.
- 9) 약물치료는 모든 환자에서 효과가 동등하게 나타나는 것이 아니며 약물치료 시작 4주 후에도 2 kg 이상 감소되지 않으면 약물 순응도를 확인하고 식사 치료 및 운동 치료의 재확인 및 교육, 약제의 용량 조절 등이 필요하다.
- 10) 약물치료 시작 후 부작용에 대한 관찰은 지속적으로 이루어져야 한다.
- 11) 비만 치료제는 비만을 완치하는 약이 아니며 체중에 대한 조절 및 관리의 개념으로 접근하여야 한다.
- 12) 비만 치료제는 장기적인 사용이 필요하므로 약제의 작용, 용량 및 부작용에 대한 정확한 지식을 갖고 사용하는 것이 필요하다.

### 4. 안전성이 확보된 장기간 사용 가능한 비만약물치료제

비만약물치료제는 작용기전에 따라 중추신경계에 작용하는 약제와 말초기관인 소화기 기관에 작용하는 약물로 구분할 수 있다.

Orlistat는 말초기관에 작용하는 약물로 섭취된 음식물에 들어 있는 지방질을 분해하는 효소인 위장관 및 췌장 리파아제에 대한 억제제로 특히, 췌장 리파아제를 억제하여 중성지방이 지방산으로 분해되어 장관 내로 흡수되는 것을 차단함으로써 체중 감량 효과를 나타낸다. Orlistat는 장관 내 중성지방의 흡수를 30% 정도 억제하여 체중을 감량함과 동시에 여러 가지 대사 상태를 개선한다[14,15].

체내에서 체중 조절의 중요한 정보는 시상하부의 공상핵에 모이는데, 공상핵의 뉴런은 크게 체중을 늘리는 역할을 하는 neuropeptide Y (NPY)와 agouti-related peptide (AgRP) 분비 뉴런과, 반대로 체중을 줄이는 역할을 하는 proopiomelanocortin (POMC)과 cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART) 분비 뉴런으

로 나눌 수 있다.

Naltrexone-bupropion (콘트라브®)는 중추신경계에 작용하는 약물로 bupropion은 도파민과 노르에피네프린의 재흡수를 억제하는 항우울제로서, POMC/CART 뉴런을 자극하여 식욕을 떨어뜨린다. 하지만 내인성 opioid인  $\beta$ -endorphin은 POMC 뉴런에 대해 자가 억제 (autoinhibition) 작용을 하여 bupropion의 식욕 억제 효과를 떨어뜨리는데, 여기에 opioid 길항제인 naltrexone을 함께 사용하면 bupropion의 식욕 억제 효과를 강화시킬 수 있다. 콘트라브®는 주로 포만감을 유도하는 기존의 식욕 억제제와는 달리 식욕 자체를 뚜렷하게 감소시킨다[16].

Liraglutide (삭센다®)는 중추신경계에 작용하는 약물로 인크레틴의 하나인 glucagon-like peptide 1 (GLP-1)의 유사체이다. GLP-1 수용체작용제는 포만감을 증가시켜 체중 감량을 유도하는데, GLP-1 수용체작용제 역시 다른 식욕 억제제들과 마찬가지로 시상하부의 다양한 부위에 작용하여 식욕을 떨어뜨리는 것으로 추측된다[17,18].

Phentermine-topiramate (큐시미아®)는 중추신경계에 작용하는 약물로, phentermine은 시상하부에서 노르에피네프린 분비를 증가시켜 식욕을 억제하고 topiramate는 체중감소 효과 기전은 아직 확실하지 않으나 에너지 소비 증가, 칼로리 섭취감소 및 미각장애를 통해 체중감소를 나타내는 것으로 생각된다[19].

이들 4가지 약제는 생활습관교정과 함께 투여될 때, 유의한 체중 감량을 유도하며, 동시에 다양한 합병증 개선 및 예방 효과가 있다. Orlistat의 경우 지질 개선, 혈당 및 인슐린 저항성 개선 효과가 있으며, 제2형 당뇨병 예방 효과를 보였다[15,20]. Naltrexone-bupropion도 지질 및 인슐린저항성 개선 효과를 보인다[16,21,22]. Liraglutide는 혈당, 혈압, 지질 개선 효과를 보였고[23] phentermine-topiramate도 혈당, 혈압, 지질 개선 효과를 보였다[24].

비만을 동반한 당뇨병 환자에게서 당뇨병 치료 약제를 선택할 때 체중에 미치는 영향을 고려해야 한다[25]. 예를 들면, 메트포르민, sodium-glucose cotransporter-2(SGLT-2) 억제제와 GLP-1 수용체작용제는 체중감소 효

과가 있으며, dipeptidyl peptidase-4(DPP-4) 억제제는 체중에 영향이 없고, 인슐린과 티아졸리딘디온은 체중을 증가시킬 수 있다. 허가된 사용기간이 단기간(3개월 미만)인 항비만제로는 펜터민(phentermine)이 있으나, 혈압과 심박수를 상승시킬 수 있어 당뇨병 환자에게는 주의를 기울여 사용해야 한다. 제2형 당뇨병 환자에서 금기사항이 없는 경우 4가지 약제를 환자의 특성에 따라 사용할 수 있다. 하지만 이들 약제의 장기 투여가 실제 심혈관 질환 발생 빈도를 낮추는지에 대한 데이터는 아직 부족한 상태이다.

## 결론

당뇨병 환자에서 비만의 기본적인 치료 방법은 식사와 운동을 근간으로 한 생활습관교정이며 약물 요법은 이들의 보조적 수단이다. 이상적인 비만치료 약제는 최소한의 부작용으로 유의한 체중감소 효과를 장기간 유지시켜야 한다. 하지만 현재로서는 완전히 만족할 만한 약제는 없으므로, 당뇨병 환자의 특성을 고려하여 비만 치료제를 처방하고 약제 부작용을 감당할 수 있는가를 고려해야 하겠다.

## REFERENCES

1. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ, Jordan HS, Kendall KA, Lux LJ, Mentor-Marcel R, Morgan LC, Trisolini MG, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society.

- Circulation 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
2. Wadden TA, West DS, Neiberg RH, Wing RR, Ryan DH, Johnson KC, Foreyt JP, Hill JO, Trence DL, Vitolins MZ; Look AHEAD Research Group. One-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with success. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:713-22.
  3. The Health and Social Care Information Centre. Lifestyles statistics. Statistics on obesity, physical activity and diet: England, 2013. Available from: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/statistics-on-obesity-physical-activity-and-diet/statistics-on-obesity-physical-activity-and-diet-england-2013> (updated 2013 Feb 20).
  4. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008;29:777-822.
  5. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88.
  6. Bray GA, Bouchard C. *Handbook of obesity: clinical applications*. 2nd ed. New York, NY: Marcel Dekker Inc; 2004.
  7. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity*. Geneva: World Health Organization; 1997.
  8. 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*. Melbourne: Health Communications Australia; 2000.
  9. Seo MH, Kim YH, Han K, Jung JH, Park YG, Lee SS, Kwon HS, Lee WY, Yoo SJ. Prevalence of obesity and incidence of obesity-related comorbidities in Koreans based on National Health Insurance Service Health Checkup data 2006-2015. *J Obes Metab Syndr* 2018;27:46-52.
  10. North American Association for the Study of Obesity; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health (U.S.); NHLBI Obesity Education Initiative. *The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults*. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services; Public Health Service; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; 2000.
  11. World Health Organization; International Obesity Task Force. *The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment*. Geneva: WHO Western Pacific Region; 2000.
  12. Seo MH, Lee WY, Kim SS, Kang JH, Kang JH, Kim KK, Kim BY, Kim YH, Kim WJ, Kim EM, Kim HS, Shin YA, Shin HJ, Lee KR, Lee KY, Lee SY, Lee SK, Lee JH, Lee CB, Chung S, Cho YH, Choi KM, Han JS, Yoo SJ. 2018 Korean society for the study of obesity guideline for the management of obesity in Korea. *J Obes Metab Syndr* 2019;28:40-5.
  13. Committee of Clinical Guideline, Korean Society for the Study of Obesity. Drug therapy. In: Korean Society for the Study of Obesity, ed. *Treatment guideline for obesity 2018*. Seoul: Korean Society for the Study of Obesity; 2018. p107-8.
  14. Zhi J, Melia AT, Guercioli R, Chung J, Kinberg J, Hauptman JB, Patel IH. Retrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:82-5.
  15. Drew BS, Dixon AF, Dixon JB. Obesity management: update on orlistat. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:817-21.



16. Caixàs A, Albert L, Capel I, Rigla M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:1419-27.
17. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998;101:515-20.
18. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016;310:R885-95.
19. Bray GA, Hollander P, Klein S, Kushner R, Levy B, Fitchet M, Perry BH. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res* 2003;11:722-33.
20. 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* 2004;27:155-61.
21. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, Perri MG, Pi-Sunyer FX, Rock CL, Erickson JS, Maier HN, Kim DD, Dunayevich E. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:110-20.
22. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, Kim D, Dunayevich E. 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.
23. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.
24. 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.
25. Kim MK. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. In: Korean Diabetes Association, ed. *Treatment guideline for diabetes 2019*. Seoul: Korean Diabetes Association; 2019. p83-7.