

Recent Advances in Obesity Research and Management

Dae Ho Lee

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Obesity is at epidemic proportions worldwide. Obesity is a significant risk factor for cardiovascular disease, diabetes, cancer and other chronic diseases. Initial lifestyle modification may be intended to induce 7-10% decrease in baseline body weight in obese subjects. Drug therapy can be introduced for subjects with a BMI ≥ 30 kg/m² or in those with a BMI ≥ 27 kg/m² when comorbidities, such as hypertension or type 2 diabetes mellitus, are present. Bariatric surgery is widely available and can be performed for individuals with a BMI ≥ 40 kg/m² (or for patients with a BMI ≥ 35 kg/m² and comorbidities) who are unsuccessful with other therapies. Recently, many basic research findings showed that inflammatory responses to metabolic dysfunctions are key pathophysiologic changes in obesity and insulin resistance. Further studies will be required to find out effective targets to manage obesity and to resolve various unanswered issues about diet and exercise regimens. Furthermore, more data about bariatric surgeries are required.

Key Words: Obesity; Insulin Resistance; Inflammation; Anti-Obesity Agents; Bariatric Surgery

책임저자: 이 대 호

우 690-756, 제주시 제주대학로 102,
제주대학교 의학전문대학원 내과학교실
Department of Internal Medicine, Jeju
National University School of Medicine,
102 Jejudachak-ro, Jeju 690-756, Korea
Tel: +82-64-717-1521
Fax: +82-64-717-1131
E-mail: drdhkso@hanmail.net

Received 7 August 2012

Revised 19 October 2012

Accepted 26 October 2012

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.

서 론

과체중과 비만증에 대해서는 다양한 정의가 있겠지만 일반적으로 체질량지수(body mass index, BMI; kg/m²)가 25 이상이면 과체중, 30 이상이면 비만증으로 정의한다[1]. 인구집단에 따라 다소 차이가 있지만 비만증의 유병률은 성인인구의 30% 정도를 차지할 정도로 증가하고 있고 2005년 기준 전 세계 인구 중 약 16억 성인이 과체중, 최소한 4억 명이 비만증에 해당하며 2015년에는 비만증 환자가 7억 명 정도에 이를 것으로 예상된다[2]. 인구 집단에 따라서 BMI는 정상이더라도 복부비만에 해당하는 경우가 있으므로 비만도를 평가할 때 BMI 한 가지만 평가하기 보다는 복부비만을 같이 평가하는 것이 좋다. 현재 WHO 복부비만을 평가하기 위한 WHO 정의에 따르면 과체중에 해당하는 BMI 25-29.9에 부합하는 복부둘레는 남자의 경우 94.0-101.9 cm, 여자의 경우 80.0-87.9 cm에 해당하

며 복부/둔부 둘레 비(waist hip ratio, WHR)는 남녀 각각 >0.8 및 >0.9이지만, 특히 복부둘레의 경우 국가나 인종에 따라서 정의에 다소 차이를 인정하고 있다[1]. 최근 비만증의 병태생리에 대한 새로운 발견들이 끊임없이 밝혀지고 있고 비만증 치료제로서 두 가지 약제가 2012년에 미국 Federal Drug Administration (FDA) 승인을 받았으며 비만증에 대한 수술적 요법이 활발하게 시행되고 있으므로 이러한 이슈들을 중심으로 고찰하고자 한다.

본 론

1. 비만증과 관련된 문제

비만증과 관련된 질환이나 의학적인 문제들이 기전과 함께 많이 밝혀지고 있다. 우선 비만증 환자는 심리적으로 압박감을 받는 경우가 많으며 수면무호흡 증후군, 골관절염 등의 증가가 대사적 요인

과 무관하게 체지방 증가만으로 발생할 수 있다.

대사적 변화와 관련되어서는 우선 당뇨병 발생의 증가를 들 수 있다. 서구에서는 과체중이 당뇨병 발생의 2/3 이상을 설명할 수 있을 정도로 중요한 요인이다. BMI 22 미만인 경우 당뇨병 발생이 가장 낮으며 이에 비해 BMI 35 이상인 집단에서는 당뇨병 발생위험이 40-60배 증가한다[3].

최근에는 지방간에 대한 관심과 연구가 크게 증가하고 있으며 한 연구보고에서는 비만증 환자에서 간생검 결과 지방증(steatosis), 지방간염(steatohepatitis), 그리고 간경변증 소견이 각각 75%, 20%, 그리고 2%에서 나왔다[3,4]. 과체중만 있더라도 간기능 이상이 있는 경우 간생검결과 약 30%에서 septal fibrosis, 11%에서 간경변증 소견을 보인다고 보고되었다[5]. 또한 비만증에서는 체지방 증가에 비례하여 콜레스테롤 합성이 증가하는데 과잉 지방조직 1 kg 증가 시 1일 콜레스테롤 합성량이 20 mg 증가하므로 비만증에서는 담즙 내에 담즙산과 인지질 농도에 비해서 상대적으로 콜레스테롤 농도의 증가로 인해 담석이 잘 생기고 이와 관련된 질환이 증가한다[3]. 비만증에서는 고혈압이 증가하는데 여기에는 고인슐린혈증 및 교감 신경계 활성화의 증가가 관련이 있는 것으로 보인다. 관상동맥질환의 증가는 이미 잘 알려져 있으며 비만도와 관련되어 잘 연구된 Nurses' Health Study 결과에 의하면 BMI < 21인 여성에 비하여 BMI > 29인 여성에서는 관상동맥 질환위험도가 3.3배 높다[6]. Finnish Heart Study에서는 오래된 연구 결과 이기는 하지만 30-59세 여성들을 15년 추적 관찰한 결과 1 kg의 체중증가는 관상동맥질환에 의한 사망위험을 약 1-1.5% 증가시키는 것으로 나타났다[7]. 복부비만과의 관련성을 분석한 대규모 메타분석연구에서는 복부둘레 5% 증가 혹은 WHR 0.02단위 증가는 심혈관 질환 위험도 10% 증가와 관련되어 있다고 보고하였다. 대략 1 cm의 복부둘레가 증가하면 심혈관 질환 위험도가 약 2% 증가한다[8]. 또한 여성에서는 불규칙 월경, 무월경, 불임이 증가한다[3].

여러 문헌을 종합하면 비만증이 전체 암 발생의 약 20% 정도에 기여하는 것으로 보이며 여기에 식사 및 영양섭취의 영향까지 합치면 전체 암 발생의 35%까지 결정할 것이라는 예측도 있다[9]. 이미 일부 악성종양은 거의 확실하게 비만증과 연관성이 있고 연관성이 있을 가능성까지 열거하면 더 많겠지만 거의 확실한 악성종양의 예는 식도암, 췌장암, 대장암, 폐경기 후 유방암, 자궁내막암, 신장암, 그리고 전립선암[9] 등이다. 암과 비만증의 관련성은 암의 원발조직과 관련되어 각각의 기전을 설명하고 있다. 유방암의 예를 들면 비만도와 혈중 에스트로겐 농도는 관련성이 있는데, 유방암 발생 또한 혈중 에스트로겐 농도도 관련성이 있으므로 에스트로겐 길항제는 유방암의 발생을 감소시키며 폐경 후 여성에서 체중을 10 kg 이상 감량하면 유방암 위험도가 50% 감소한다. 악성질환과 비만증과의 관련성을 입증하는 증거들로서 최근에는 bariatric surgery를 받은 환자에서 암 발생이 더 적다는 분석결과들이 나오고 있다[10].

결국 비만증은 수명을 단축시키는데 보고자와 상황에 따라서 다르지만 한 예를 들면 40세 기준 BMI > 30인 비흡연자의 경우, 남성에서는 5.8년, 여성에는 7.1년의 수명단축을 유발한다[3].

2. 비만증 및 인슐린 저항성의 분자생물학적 병태생리

우선 비만증에서는 혈중 유리지방산(free fatty acid, FFA) 농도가 증가하는데 정상인에서 혈중 FFA 농도를 인위적으로 증가시키면 2시간 내에 인슐린 저항성이 유발된다. 결국 인슐린 작용의 장애로 근육에서 포도당 이용률 감소, 간에서 당원분해억제능 감소, 그리고 간에서의 당신생억제능의 감소에 이른다. 분자생물학적으로 골격근에서 FFA의 증가는 diacylglycerol (DAG) 증가, protein kinase C (PKC) $\beta 2$ 및 PKC δ 활성 증가 등을 통하여 insulin receptor substrate (IRS) 1/2의 티로신(tyrosine) 인산화 감소와 세린(serine) 인산화 증가를 일으킨다[3,11]. 이러한 기전 외에도 최근에는 비만증과 염증반응과의 관련성이 많이 규명되고 있다. FFA는 병원체와 비슷하게 danger signal을 매개하는 Toll-like receptor 4 (TLR4)에 작용하여 다양한 염증반응의 활성화에 깊이 관련되어 있다[12]. 최근 pattern recognition receptor (PRR)에 대한 많은 이해와 연구가 이루어지고 있는데 PRR은 원래 병원체 혹은 미생물의 공격에 대해서 숙주 면역반응을 매개한다. Toll-like receptors (TLRs), RIG-I-like receptors (RLRs), 그리고 Nod-like receptors (NLRs)를 비롯하여 여러 PRR들이 밝혀지고 있는데 PRR family는 면역반응을 매개하는 여러개의 단백질복합체를 형성하는데 이를 inflammasome이라고 한다[12]. 최근에 밝혀지고 있는 흥미로운 사실들은 이러한 수용체들이 단지 병원체나 미생물 신호만 감지하는 것이 아니라 대사과정 이상에 의한 내인성 danger signal도 인지하여 면역반응을 매개한다는 것이다. 대사과정의 이상으로 발생하는 danger signal로 잘 알려진 물질로서 만성 질환과 관련된 islet amyloid polypeptide (IAPP) (제2형 당뇨병의 진행), amyloid beta (알츠하이머병), calcium pyrophosphatedehydrate crystals (pseudogout), ceramides (비만증), cholesterol crystals (죽상경화증), monosodium urate crystals (통풍), palmitate (제2형 당뇨병 및 인슐린저항성) 등이 있으며 향후 더 많은 것이 밝혀질 것으로 생각된다[12]. 이러한 사실들은 정상적인 세포 기능이 유지되기 위해서는 대사적 조절과 면역반응이 서로 유기적으로 연결되어 있음을 말해주며 결국 비만증을 포함한 만성 질환의 병태생리에 있어서 inflammasome 활성화에 따른 염증반응이 매우 중요한 위치를 차지함을 보여준다. 대사적 유래 danger signal들은 NLR family, pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome을 활성화시켜서 IL-1 β 및 IL-18의 분비를 증가시킨다는 것이 밝혀졌으며 향후 NLRP3를 포함한 수 많은 기전들에 대한 이해와 더 많은 연구가 필요하다[13]. 이러한 기전 외에도 FFA는 TLR4를 통하여 Inhibitor of kappa B kinase (IKK) - Nuclear factor kappa B (NF- κ B) 경로를 통하여 염증반응을 활성화시키고 endoplas-

mic reticulum (ER) stress를 포함한 다양한 경로로 c-Jun N-terminal kinase (JNK)를 활성화시켜서 인슐린 저항성의 발생에 중요한 역할을 한다[11,14]. 이러한 염증반응과 관련하여 지방조직에 일어나는 대표적인 변화 중의 하나가 대식세포의 침윤인데 특히 지방축적이 증가하면서 죽어가는 지방세포의 주변에 왕관모양처럼 대식세포들이 둘러싸고 있는 전형적인 침윤 소견을 보이며, 이렇게 대사이상과 관련하여 활성화된 대식세포는 염증반응을 활발하게 일으키고 cytokine (TNF α , IL-1 β , IL-6) 분비를 일으키는 M1 대식세포에 해당하며, 상대적으로 항염증 반응을 매개하는 cytokine (IL-4 및 IL-13)들은 M2 대식세포를 활성화시키는데 M2 세포 분화는 크게 감소하여 M1/M2 비가 상승한다[15]. 또한 대식세포뿐만 아니라 T세포의 침윤도 중요한 역할을 한다[16]. 통상 인간에서는 이상체중을 벗어나서 체지방이 증가할수록 과잉 지방조직 1 kg당 2천만 내지 3천만 대식세포의 침윤이 일어나므로 체지방의 증가와 염증반응의 증가와의 관련성을 예측할 수 있을 것이며, 특히 대식세포의 침윤을 더 촉진하는 인자들은 체지방 축적 시 동반되는 ER stress, 지방조직 내 저산소증, 지방세포 사망 등을 들 수 있다[15]. 대사이상과 염증반응과 관련해서는 방대한 내용들이 최근에 밝혀지고 있는 만큼 관련된 우수한 문헌들을 더 참고할 필요가 있다[12,13,17-21].

3. 비만증의 치료

비만증 환자에서는 식사량 조절과 운동을 통하여 초기 체중의 약 10% 정도를 감량하는 것이 권장되고 있다[22]. 생활요법이 치료의 가장 중요한 요소이고 생활요법을 충분히 시행한 후에도 조절이 안 되는 경우는 약물요법을 고려할 수 있다. 대상은 BMI 30 kg/m² 이상인 환자 혹은 고혈압이나 당뇨병과 같은 동반질환이 있으면서 BMI 27 kg/m² 이상인 환자의 경우 고려해 볼 수 있다. Bariatric surgery도 치료에 있어서 점차 중요한 자리를 차지하고 있고 생활요법과 약물요법으로 조절이 안 되는 경우 BMI \geq 40 kg/m², 혹은 당뇨병과 같은 심혈관 질환의 위험을 증가시키는 동반질환이 있는 경우 BMI \geq 35 kg/m² 경우가 수술 적응증에 해당한다[22].

1) 생활요법

현재의 생활요법 권고는 주로 diabetes prevention program (DPP)를 통하여 BMI 24 (아시아인은 22) 이상이고 공복혈당장애와 내당능장애를 가진 환자에서 당뇨병 발생의 감소가 입증된 것을 토대로 생활요법 권고가 이루어지고 있다[23]. 실제 이 연구에서 사용된 생활요법은 초기 체중 7% 감량을 유지하기 위해서 저칼로리 및 저지방 식사를 권하고 있고 동시에 중등도 강도의 운동을 1주에 150분 이상 하는 것이다[23]. 실제 체중감소와 운동이 심혈관 질환과 심혈관 질환에 의한 사망률을 줄일 수 있는지에 대한 전향적 연구로써 Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) Study가 진행

되고 있다.

생활요법에 대한 교육은 임상영양사, 행동요법 전문가, 임상의를 포함한 전문가들이 주로 참여하며 개인교육보다는 단체교육이 더 효과적이며 요즈음에는 인터넷을 이용한 교육도 일조를 하고 있으며 약 4-5% 정도의 체중감소를 이룰 수 있고 직접 면담교육을 하면 이보다 2배 정도 효과적이다[22].

식사요법에서 저탄수화물, 저지방 식사, 지중해 식단 등 다양한 식단들에 대한 연구가 있으며 이것들의 장단점이 있겠지만 가장 적절한 식사요법은 환자가 꾸준히 수행하여 효과를 거둘 수 있는 식사요법이 그 환자에게 가장 적절한 식사요법이다. 실제 4가지 식사요법을 비만증 및 과체중 환자에게 2년간 적용한 임상연구 결과가 있다. 이 연구 결과에서 중요한 점은 최소한 위 4가지 식사요법(20% fat, 15% protein, and 65% carbohydrates [low-fat, average-protein]; 20% fat, 25% protein, and 55% carbohydrates [low-fat, high-protein]; 40% fat, 15% protein, and 45% carbohydrates [high-fat, average-protein]; 40% fat, 25% protein, and 35% carbohydrates [high-fat, high-protein]) 중에서는 체중감소의 차이가 없었고 단백질, 지방, 혹은 탄수화물의 함량의 많고 적음 보다는 기저 칼로리 섭취량에 비해 1일 750 kcal를 줄일 수 있는 식사요법을 꾸준히 유지할 수 있다면 어느 식사요법이던지 체중감소를 유의하게 달성할 수 있다는 것이다[24].

운동요법에 대한 거의 모든 권고안에서 1주에 150분 이상 운동하는 것을 권하고 있으며 그 외 운동과 관련되어 밝혀진 것들은 요약하면 다음과 같다. Resistance training 또한 도움이 되며 하루에 시간을 나누어서 여러 번 하는 운동도 1일 30-40분 한꺼번에 하는 운동 못지않게 효과적이다. 또한 꼭 시간을 내어서 하는 운동뿐만 아니라 일상생활에서 계단 오르기, 차량 대신 걷기, 육체 노동 등도 모두 신체활동량이 증가하면서 도움이 된다[22].

2) 약물요법

생활요법으로 체중감소를 유지하기 어려운 경우는 약물요법을 병합하여 체중감소를 유지하는데 도움이 될 수 있다. Sibutramine이 시장에서 사라진 후 Orlistat가 장기 사용 가능한 유일한 약제였지만 2012년에 phentermine/topiramate 병합제(Qsymia)와 Lorcaserin이 미국 FDA 승인을 받았다

(1) 교감신경작용제(sympathomimetic drugs)

70년대 중반 이후부터 시도되었던 약제들로서 노르에피네프린처럼 작용한다. Benzphetamine, diethylpropion, phendimetrazine, 그리고 phentermine 등이 있으며 가능성은 낮지만 남용의 위험이 있는 약제로 분류되어 있다. Phentermine과 diethylpropion은 통상 12주 이내로 사용하는 것으로 허가되었다. 부작용으로서 불면증, 구갈, 쇠약감, 변비, 그리고 혈압상승 등이 있다[25].

(2) Orlistat (Xenical®)

췌장의 lipase 억제제로서 음식물에 포함된 지방의 분해 및 흡수를 약 30% 정도 감소시킬 수 있다[22,25]. 식사와 함께 120 mg씩 1일 3회 복용할 수 있으며 지방흡수를 억제하기 때문에 이로 인한 소화기 부작용(복통, 설사, 가스배출, oily stool)이 생긴다. 지용성 비타민의 흡수가 감소될 수 있으나 대개 혈중 비타민 농도에 영향을 미치지 않지만 비타민 보충이 필요한 경우가 있으므로 장기간 복용하는 환자에서는 종합비타민을 같이 권하는 것도 한 방법이다. 매우 드물게 담즙정체성 간염(cholestatic hepatitis)이 발생할 수 있으나 그 빈도는 지금껏 낮다. 교감신경 작용제들에 비해서 장기간 사용이 가능한 약제이다. 실제 XENDOS 연구에서는 과체중 환자에서 대조군과 비교하여 1년째(기저체중에 비해 11% 감소 vs. 6%)와 4년째(기저체중에 비해 6.9% 감소 vs. 4.1%)에 유의한 체중감소가 유지되었을 뿐만 아니라 내당능장애에서 당뇨병으로의 진행은 37% 감소하였다[26]. 매우 드물게 심한 간손상이나 간부전증, oxalate 신증에 의한 급성 신장 손상, 그리고 다양한 정도의 피부발진이 발생할 수 있다.

(3) Topiramate병합제(Qsymia®)

일부 경련의 치료와 편두통 치료에 사용되는 약제로서 2012년에 phentermine과 병합제 Qsymia®에 대하여 FDA에서 인가되었다. 경련 치료를 위해서 투여하다가 체중감소효과가 발견되었으며 Topiramate의 부작용은 이상 감각증(피부에 tingling or prickly feelings), 졸음, 그리고 기억력, 집중력, 주의력에 어려움이 발생할 수 있다. 이러한 부작용은 phentermine과 병합하면 감소한다. 최근 대규모 연구 결과를 소개하면 Table 1과 같다[27].

(4) Lorcaserin (Belviq®)

Lorcaserin은 선택적 serotonin 2C (5-HT_{2C}) 수용체 작용제로서 최근 FDA에서 인가되었다. 시상하부의 5-HT_{2C} 수용체는 프로오피오멜라노코르틴(proopiomelanocortin) 뉴런 시스템을 활성화시켜서 식욕을 억제한다. 기타 에너지 소모량이나 respiratory quotient에는 영향이 없는 것으로 알려졌고 임상연구에서는 대략 1일

칼로리 섭취량 250 kcal 정도를 감소시킬 수 있는 것으로 알려졌다[28]. 과거에도 이러한 수용체에 작용한 약제가 있었으나 fenfluramine과 dexfenfluramine과 같은 비선택적 약제들로서 이들 약제의 체중감소효과는 우수하나 5-HT_{2B} 수용체에도 작용하여 심장판막 질환과의 관련성 때문에 시장에서 사라지게 되었다[29].

최근 BMI 27 이상이면서 고위험군이거나 혹은 비만증 환자를 포함한 대규모 연구에서 식사요법과 운동요법에 추가하여 lorcaserin 10 mg bid, 10 mg qd, 그리고 위약군을 1년간 비교한 연구 결과를 보면 5% 이상 체중감소를 보인 환자(각각 47.2%, 40.2%, 25%)와 10% 이상 체중감소를 보인 환자 비율(각각 22.6%, 17.4%, 9.7%)이 약제 투여군에서 용량 의존적으로 유의하게 높았다. 특히 10 mg bid 투여군에서는 평균 5.8%의 체중감소를 달성했고 약제 순응도가 좋은 환자에서는 평균 7.9%의 체중감소를 달성하여 대조군의 4%에 비해서 유의하게 높았다. 부작용은 두통, 어지러움, 피로감 등이 보고되었고 심장판막 질환 발생 혹은 악화는 대조군에 비해서 높지 않았으며 약제 투여군에서 혈압상승이나 심박수 증가도 없었다[30].

(5) 수술적 요법

미국의 경우 BMI 30 이상인 비만증환자가 성인 인구의 약 1/3 이상(약 7천 2백만 명 이상)을 차지하며 BMI 40 이상인 고도 비만증 환자가 약 1,500만 이상에 이르며 이에 따라서 1998년 13,000여 명이 비만증 수술을 받은 데 비해 2008년에는 22만 명이 수술을 받았다[31].

전세계적으로는 매년 약 344,000여 명이 수술을 받고 있으며 Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) 수술법(47%)이 가장 많이 이용되고 있으며 다음으로 laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB)(42%), laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG)(5%), 그리고 biliopancreatic diversion with or without duodenal switch (BPD/DS)(2%) 등이 시행되고 있으나 LSG 법이 점차 늘어날 것으로 기대된다[31]. 이 수술법들 중에서 BPD/DS를 제외하고는 모두 복강경 수술이 가능하므로 최근에는 전체 비만증 수술 중 90% 정도가 복강경 수술로 이루어지고 있다고 생각하면 되겠다. 수술사망률은 0.1-2% 정도이지만 최근에는 0.3%를 넘지 않는다고 알려져 있다[31]. 하지만 비만도가 높을수록, 그리고 동반된 질환이나 혈전증과 색전증 경험환자, 수면무호흡증후군 등이 동반된 환자에서는 부작용이나 사망률이 증가할 수 있다[32]. 수술법을 선택하는데 있어서 직접비교한 임상연구 결과는 없으며 현재까지 나온 결과를 Table 2에 요약하였다[31,33-35]. 통상 효과가 저명한 경우는 위험도가 더 높고 안전성이 높은 수술법은 효과가 다소 더 적다고 간단히 요약할 수 있다. 예를 들면 LAGB 수술 환자 중 많게는 25% 정도가 5년 내에 excess body weight의 50% 이상 감소를 달성하지 못할 수 있으며 장기적으로 pouch 문제 등을 포함한 여러 가지 문제로 인해서 재수

Table 1. Summarized Effects of Low-Dose, Controlled-Release, Phentermine Plus Topiramate Combination on in Overweight and Obese Adults (CONQUER): a Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial

	Placebo	Phentermine 7.5 mg+ Topiramate 46 mg	Phentermine 15 mg+ Topiramate 92 mg
Weight loss at 56 weeks (kg)	-1.4	-8.1	-10.2
>5% weigh loss at 1 year	21%	62%	70%
>10% weigh loss at 1 year	7%	37%	48%
Depression-related adverse events	4%	4%	7%
Anxiety-related adverse events	3%	5%	8%

Table 2. The Bariatric Surgeries and Their Outcomes

Bariatric surgeries	% of total surgery	Mortality at day 30 (%) (open: laparoscopic)	% Excess weight loss	Diabetes resolved (%)	Hypertension resolved (%)
RYGB	47	0.44 : 0.16	66-71.2	83.8	75.4
LAGB	42	0.06	55	47.8	38.4
LSG	5	0.3	66	77.2	71.7
BPD/DS	2	0.76 : 1.11	70-80	97.9	81.3

RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; LAGB, laparoscopic adjustable gastric banding; LSG, laparoscopic sleeve gastrectomy; BPD/DS, biliopancreatic diversion with or without duodenal switch.

술을 해야 하는 경우가 1/3에 달한다[31]. 수술 후 초기 부작용으로는 복강경 RYGB의 경우 상처 감염(2.98%), anastomotic leak (2.05%), 장출혈(1.93%), 장폐색(1.73%), 폐색전증(0.41%), 그리고 나중에 생기는 부작용으로는 stomal stenosis (4.73%), 장폐색(3.15%), 그리고 탈장(0.47%) 등이 있다[31]. 최근에는 LSG법이 비교적 합병증이 적고 효과적이어서 수술이 늘고 있다.

수술 후에는 대조군에 비해서 사망률도 유의하게 감소되는데 SOS 연구에서는 수술 환자에서 대조군에 비해서 10년 사망률이 25% 낮은 것으로 나타났으며 이보다 사망률 감소가 훨씬 더 저명한 보고들도 많고 주로 심근경색증, 암, 당뇨병의 감소 등이 사망률 감소에 기여한다[10,31].

결 론

비만증이 폭발적으로 증가하고 있으며 이와 더불어 비만증과 관련된 많은 분자생물학적 최신 지견들이 나오고 있으며 다양한 분자생물학적 표적을 이용한 치료법도 연구가 되고 있으나 아직은 장기적으로 사용할 수 있는 항비만증 약제가 3가지에 불과하다. 또한 식사요법과 운동요법에 대해서도 아직 밝혀지지 않은 많은 이슈들이 있으며 비만증 수술 후 장기 연구 결과들이 있지만 환자에게 부작용이 적고 장기간 자주 관찰하지 않아도 문제가 안 되는 수술법에 대해서는 더 많은 임상연구가 시행되어야 할 것이다. 따라서 비만증에 대해서는 아직도 더 많은 기초연구, 약물연구, 생활요법 연구, 그리고 수술기법과 효과에 대한 연구가 필요하며 이러한 연구 결과들에 대한 지속적인 관심과 이해가 필요하다.

REFERENCES

- WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157-63.
- Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012;307:491-7.
- Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2583-9.
- Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-7.
- Ratzin V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
- Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;333:677-85.
- Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Pekkanen J, Puska P. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15-year follow-up of middle-aged men and women in eastern Finland. *Circulation* 1996;93: 1372-9.
- de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007;28:850-6.
- Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010; 15:556-65.
- Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357:753-61.
- Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:139-43.
- De Nardo D, Latz E. NLRP3 inflammasomes link inflammation and metabolic disease. *Trends Immunol* 2011;32:373-9.
- Wen H, Gris D, Lei Y, Jha S, Zhang L, Huang MT, et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol* 2011;12:408-15.
- Gao Z, Zhang X, Zuberi A, Hwang D, Quon MJ, Lefevre M, et al. Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* 2004;18:2024-34.
- Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011;121:2111-7.
- Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 2009;15:914-20.
- Fessler MB, Rudel LL, Brown JM. Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:379-85.
- Rubartelli A. Redox control of NLRP3 inflammasome activation in health and disease. *J Leukoc Biol* 2012;92:951-8.
- Gross O, Thomas CJ, Guarda G, Tschopp J. The inflammasome: an integrated view. *Immunol Rev* 2011;243:136-51.
- Leemans JC, Cassel SL, Sutterwala FS. Sensing damage by the NLRP3 inflammasome. *Immunol Rev* 2011;243:152-62.
- Stienstra R, Tack CJ, Kanneganti TD, Joosten LA, Netea MG. The inflammasome puts obesity in the danger zone. *Cell Metab* 2012;15:10-8.
- Vetter ML, Faulconbridge LF, Webb VL, Wadden TA. Behavioral and pharmacologic therapies for obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:578-88.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859-73.
- Bray GA, Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation* 2012;125:1695-703.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the pre-

- vention 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.
27. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, et al. 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.
28. Lam DD, Przydzial MJ, Ridley SH, Yeo GS, Rochford JJ, O'Rahilly S, et al. Serotonin 5-HT_{2C} receptor agonist promotes hypophagia via downstream activation of melanocortin 4 receptors. *Endocrinology* 2008;149:1323-8.
29. 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.
30. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, et al. 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.
31. Dumon KR, Murayama KM. Bariatric surgery outcomes. *Surg Clin North Am* 2011;91:1313-38.
32. Flum DR, Belle SH, King WC, Wahed AS, Berk P, Chapman W, et al. Peri-operative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med* 2009;361:445-54.
33. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2007;142:621-32; discussion 32-5.
34. Shi X, Karmali S, Sharma AM, Birch DW. A review of laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg* 2010;20:1171-7.
35. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.