

비만 치료의 최신 지견

이철진¹, 김민정², 안상준³

¹좋은가정의원, ²미하나클리닉, ³가톨릭관동대학교 국제성모병원 신경과

Current Treatments on Obesity

Chul Jin Lee¹, Min-Jeong Kim², Sang Joon An³

¹Good Family Clinic, Siheung, Korea

²Mihana Clinic, Yongin, Korea

³Department of Neurology, Catholic Kwandong University International St. Mary's Hospital, Incheon, Korea

Recently, the number of obesity and diabetes mellitus have increased rapidly not only in Korea but also around the world. It is even called the new pandemic of the 21st century. In Korea, the diabetes growth rate, which exceeds the obesity growth rate, is a bigger problem. Accordingly, the simultaneous treatment of diabetes and obesity has become a global issue. In this article, we will review various obesity treatments to help diabetes remission and take a look at meaningful previous study about dietary methods for obesity. This overview includes the update of medications for obesity and the practical method for clinicians in field of obesity treatment in Korea.

Korean J Health Promot 2019;19(4):171-185

Keywords: Obesity, Diabetes mellitus, Diabetes remission, Diet therapy, Anti-obesity agents

서 론

2017년 Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) update 보고서에 따르면, 우리나라는 비만도(body mass index [BMI] >30 kg/m² 기준, 동양인 기준으로는 고도비만)가 일본 다음으로 낮은 나라이지만, 향후 비만 증가율이 가장 높을 것으로 예상되는 나라이며, 교육 정도와 관련된 사회경제적인 여건(socioeconomic status)에 따른 비만도의 차이가 가장 큰 나라로도 뽑혔다.^{1,2)} 현재 우리나라의 비만도는 급격하게 증가하고 있으며, 특히

남성의 비만 유병률은 2016년 국민건강통계에 따르면 42.3%를 넘어서 여성의 비만 유병률 26%와 비교하여 큰 차이를 보이고 있다(Figure 1).^{3,4)} 1998년부터 최근까지 20년간의 변화를 보면 남성은 25.1%에서 43%로 증가되었고, 반면에 여성은 25.1%에서 26%로 변화가 거의 없다.⁵⁾ 또한 2000년 이후의 당뇨병 유병률의 증가도 세계 최고를 기록하고 있다. 1970년대에는 미국(2%)과 비슷한 1% 유병률이 추정되지만, 현재 한국에서 당뇨병 유병률은 성인 인구 중 14%로 미국 및 선진국의 8%에 비하여 두 배가 높다. 그중 남성은 16%, 여성은 13%를 보여 비만과 당뇨병에서 모두 남성의 유병률이 더 높았으며, 향후 국민 건강을 위한 정책 수립 시 그 차이를 반영할 필요가 있겠다.⁶⁻¹⁰⁾

이와 함께 동반되는 문제는 비만에 대한 남성의 인식도이다. 한국인 전체의 비만 인식도는 세계에서 유일하게 표준인데, 실상은 한국 남성의 30%가 비만에 대하여 *underestimation group*(비만인데 본인은 정상 체중으로 인식하는 그룹)이고, 한국 여성의 30%는 *overestimation group*(정상

■ Received: Dec. 13, 2019 ■ Revised: Jan. 6, 2020 ■ Accepted: Jan. 6, 2020

■ Corresponding author : Sang Joon An, MD, MSc

Department of Neurology, Catholic Kwandong University International St. Mary's Hospital, 25 Simgok-ro 100beon-gil, Seo-gu, Incheon 22711, Korea

Tel: +82-32-290-2994, Fax: +82-32-290-3879

E-mail: neuroan@gmail.com

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6022-6058

체중인데 본인은 비만으로 인식하는 그룹)에 속한다.^{11,12)} 따라서 비만에 대한 객관적 인식과 잘못된 인식의 수정이 필요한 상태이다(Figure 2).

우리나라의 비만과 당뇨병 인구의 증가 속도와 전 세계 비만과 당뇨병 인구(30년 전 1억 명, 현재 4억 명, 10년에 1억 명씩 증가) 증가 속도를 보면, 비만과 당뇨병은 21세기 신종 전염병임이 틀림없다. 서양인 당뇨병 인구 중 90%가 과체중 이상이고, 한국의 당뇨병 인구 중 75% 이상이 과체중

이상이다.¹⁰⁾ 비만이 제2형 당뇨병 발생 원인의 80-85%를 차지하고 있고,¹³⁾ 따라서 비만을 교정해 당뇨병 완화까지 노리는 연구 및 시도가 영국과 미국 등에서 이루어지고 있다.¹⁴⁻¹⁹⁾ 기하급수적으로 증가하고 있는 당뇨병의 사회 경제적 비용 때문인데, 한국에서도 이에 대한 노력이 시급한 상황이다. 이에 비만을 치료해 당뇨병을 완화에 이르게 하는 최근의 연구 결과들을 정리해보고, 최근 전 세계적으로 유행하고 있는 식이요법과 최신 비만 약물 치료에 대해 정리하였다.

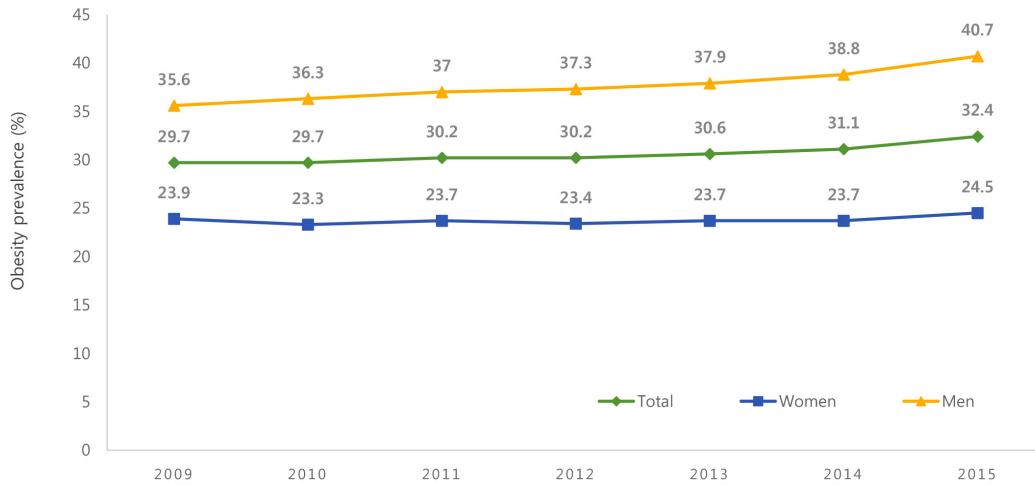


Figure 1. Increasing prevalence of obesity from 2009 to 2015 in Korea.⁴⁾

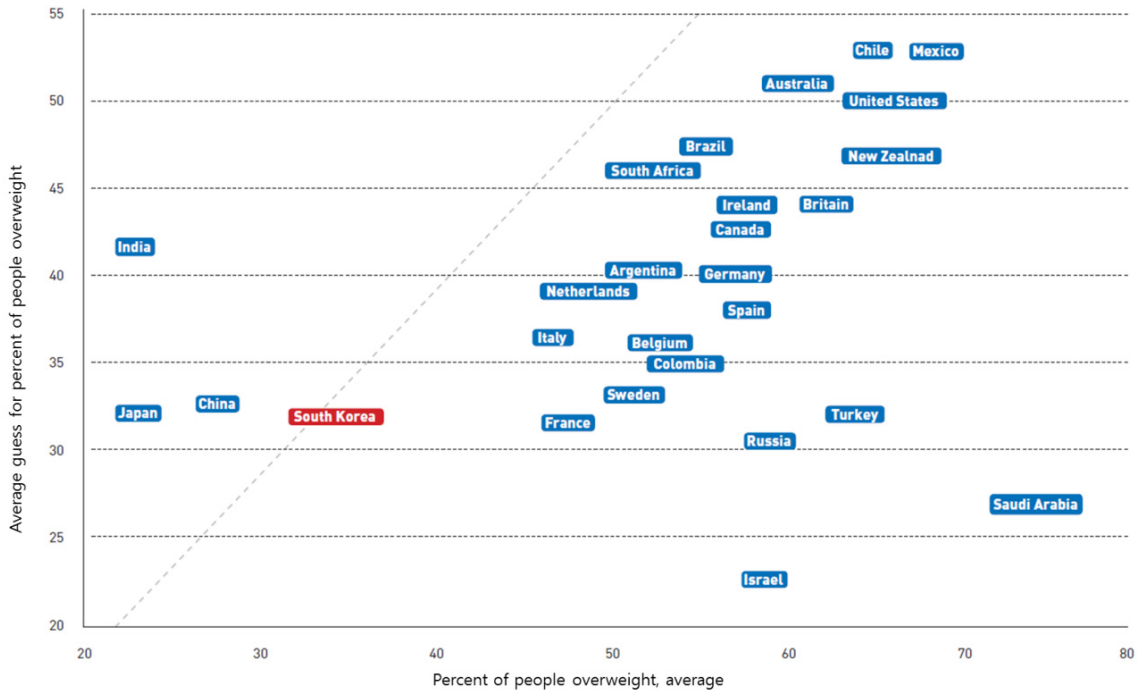


Figure 2. Heavy misconceptions about obesity of all over the world.¹¹⁾

본 론

1. 당뇨병 완화(diabetes remission)

당뇨병 완화(diabetes remission)의 정의는 당뇨병 약을 끊은 상태에서 1년 이상 hemoglobin A1c (HbA1c) 6.5% 미만인 경우를 이른다. 각각의 가이드라인마다 수치(HbA1c <6.5% 또는 <5.7%)와 기간(1년 이상 또는 두 달 간격으로 두 번 이상 체크)의 차이가 있지만 대체로 이 기준을 따른다. 첫 번째로 당뇨병 완화를 발표한 연구는 Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) study이다(Figure 3).¹⁶⁾ 영국 뉴캐슬 대학의 Roy Taylor 교수팀의 주도로 10년 넘게 준비되어 1년의 무작위 대조군 조사(randomized control trial)로 진행되었고 2019년 3월 Lancet에 2년간의 결과가 보고되었다.^{20,22)}

현재 4년 계획으로 계속 진행중인 상태이다. 298명(intervention group, 149; control group, 149) 중 intervention group에 저열량식이(low calorie diet, 825-853 kcal/day; 59% carbohydrate, 13% fat, 26% protein, 2% fiber)를 주어 46%에서 당뇨병 완화를 달성하였다. 특히 10% 이상 체중 감소군에서는 57%의 당뇨병 완화를 보였고, 15% 이상 체중 감소군에서는 86%의 당뇨병 완화를 보여 체중을 10% 이상만 빼면, 즉 우리나라 평균 체중 70 kg으로 기준 시 7-10 kg 체중을 빼면 당뇨병 또한 치료가 가능함을 알려준 연구이다. 지금까지는 비가역적이고 지속적으로 악화되는 당뇨병의 특성과 이의 설명이 환자의 치료에 좋지 않은 영향을 주었으나, DiRECT study를 근거 삼아 당뇨병 환자의 초기 치료 시 체중 감소를 권하여 당뇨병 완화에 대한 강력한 동기 부여를 심어줄 수 있겠다. 체중 감소 시 의사의 의학적 동기 부여(medical triggers)가

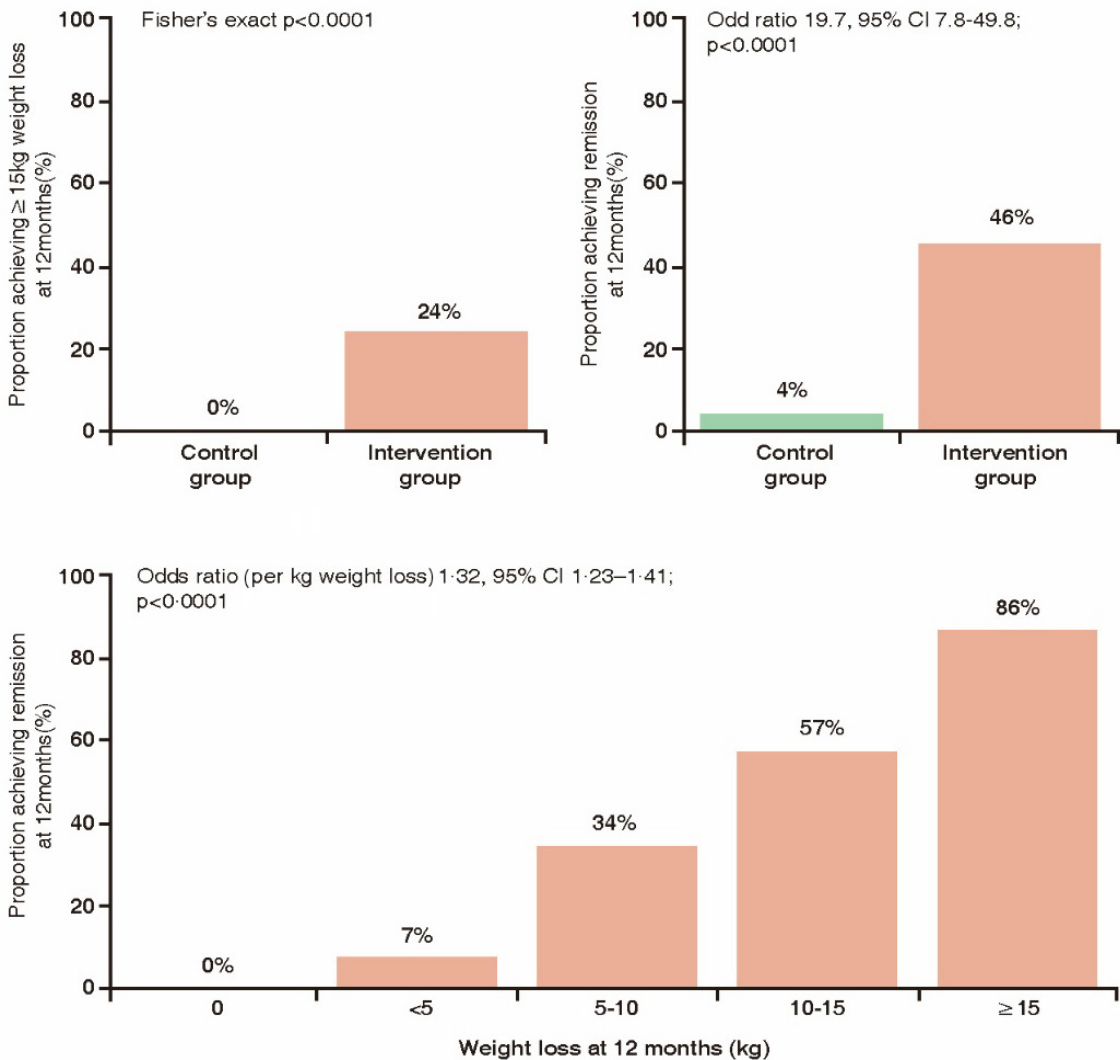


Figure 3. Remission of type 2 diabetes after primary care for weight management shown by DiRECT study.¹⁶⁾ DiRECT, Diabetes Remission Clinical Trial; CI, confidence interval.

중요하다고 보고되어 있다.²³⁾ 또한 당뇨병의 치료에서 초기의 혈당 조절이 잘 될수록 후기의 혈관 합병증을 떨어뜨린다는 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)와 United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) study의 결과(legacy effect)를 고려하였을 때, DiRECT study는 큰 의미가 있다.²⁴⁻²⁷⁾

두 번째, 미국 Indiana 대학의 Hallberg 등¹⁷⁾이 5년 계획으로 저탄고지(저탄수화물 고지방; low-carb, high-fat, LCHF) 식이를 통한 체중 감소 및 당뇨병 완화를 목표로 둔 연구이다(Figure 4). 349명(intervention group, 262; control group, 87) 중 intervention group에게 30 g/d 미만의 탄수화물(10% 미만)과 10-20%의 단백질, 70%의 지방을 주어 nutritional ketosis를 1년간 유지한 결과, 평균 체중 14 kg의 감소 및 평균 HbA1c 7.6%에서 6.3%로 감소된 결과를 보여주었다. Intervention group에서 1년 후 83%, 2년 후 74%가 연구에 지속적으로 참여하고 있어 저탄고지 식이법의 가장 큰 단점인 순응도가 많이 개선되었다.²⁸⁾ 2018년 Cardiovascular Diabetology에 게재된 연구에서는 저탄고지의 다른 단점인 low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) 증가를 보고하였다. 대조군에 비하여 저탄고지를 시행한 군에서 LDL-C 수치는 10% 증가하였지만, 나머지 심혈관지표(cardiovascular marker: HbA1c, blood pressure, C-reactive protein, LDL-particles, apolipoprotein B 등)가 좋아졌고, 10-year atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk score가 11.9% 개선되어 심혈관 안전성도 증명되었다.²⁹⁾ 그러나 현재 우리나라에서 유행하고 있는 저탄고지 식이요법은 LDL-C 증가, 요산(uric acid) 수치 증가 등 대사 수치의 다양한 이상을 보이고 있어, 미국의 저탄고지와는 차이점을 보이고 있다. 단백질 제한 차이로 인한 식단의 차별성이 그 원인으로 판단되며, 이러한 이유로 임상 결과도 차이를 보이는 것으로 추정된다.

그 외, 간헐적 단식을 통한 당뇨병 완화 사례를 보고한 22명에 대하여, 5일 이상의 치료적 금식 결과로 당뇨병 및 고혈압 완화 효과를 보여준 관찰연구(observational study)도 있다.^{18,19)} 또한 GLP-1 (glucagon-like peptide)과 GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide)의 병합제제(임상 phase IIb) 및 Semaglutide(임상 phase III) 등의 신약 임상 결과를 보면, GLP-1과 GIP 병합제제 10 mg에서 82%의 HbA1c <6.5%의 당뇨병 완화를, 또한 15 mg에서 30.2%의 HbA1c <5.7%의 당뇨병 완화 결과를 보여 향후 최종 임상 결과가 기대된다.³⁰⁾

이러한 당뇨병 완화 연구는 우리나라에서 작년부터 의료 보험에 포함된, 비만대사수술(bariatric surgery)에서 시작되었다. 고도 비만이 동반된 당뇨병 환자에서 비만대사수술 후 50-90%에 이르는 당뇨병 완화를 보여, 현재 미국 당뇨병 치료 가이드라인에도 반영된 상태이다. 위의 연구를 통해, 체중 감량을 통한 당뇨병 완화를 확인하는 임상 연구가 한국인 대상으로도 꼭 필요하리라 생각된다.³¹⁾

2. 체중 감소 및 유지에 대한 생리학적 최신 연구 및 유행하고 있는 식이요법

대부분의 의사들은 “체중은 정직하다” 혹은 “칼로리는 정직하다”고 생각한다. 당연히 양적 칼로리가 증가(positive calorie balance)되면 체중이 증가할 것이라고 설명하지만, 그것만으로는 이해가 잘 되지 않는 사례들이 늘고 있다. 그것에 대한 대명제 중 하나가 “A calorie is a calorie?”이다.³²⁾ 음식을 섭취하는 사람에 따라 1칼로리가 똑같은 1칼로리가 아니라는 것이다. 열량 발생에는 적은 역할을 하면서 식탐만 가득 올려 비만에 큰 기여를 하는 high-fructose corn syrup (HFCS) 같은 정제 탄수화물로 만들어진 음식들이 대표

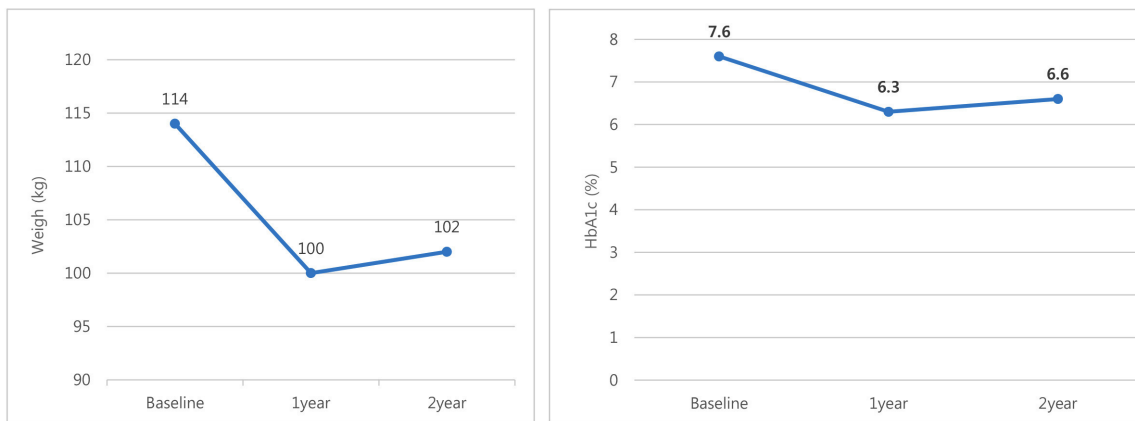


Figure 4. Long-term effects of a novel continuous remote care intervention including nutritional ketosis for the management of type 2 diabetes shown by Low Carb High Fat (LCHF) study for 2 years.¹⁷⁾ HbA1c, hemoglobin A1c.

적인 사례이다. 따라서 이러한 음식을 통제하고 절제하는 것이 모든 다이어트 식이요법의 기본 조건이 되고 있다. 그러나 중독성 때문에 정제 탄수화물을 줄이는 것 또한 현실적인 어려운 점이 많다.³³⁻³⁶⁾

매일 기준점보다 7 kcal를 더 먹으면 20여 년 후에 10 kg이 증가한다. 오레오(OREO) 쿠키 한 개 중 부스러기 한 조각을 더 먹었을 때 벌어지는 일이다. 따라서 정상 체중을 장기간 유지하며 지낼 확률은 인구 중 0.05% 미만만 가능하다는 통계 보고도 있다.³⁷⁾ 비만한 사람이 정상 체중이 될 확률은 매년 1% 미만이다.³⁸⁻⁴³⁾ 설사 정상 체중으로 회복되어도 체중 재증가(yoyo)가 될 가능성이 높다. 체중 감소 이후 호르몬의 변화(식욕 촉진 호르몬인 ghrelin의 증가 및 포만감 호르몬인 PYY [peptide tyrosine tyrosine], amylin, CCK [Cholecystokinin]의 감소) 및 기초대사량의 감소에 의해 대부분의 연구에서 체중 재증가가 보여지고 있다.⁴⁴⁾ 단적인 예로, 미국의 체중 감소 TV 프로그램에서 6개월 동안 평균 60 kg을 뺀 참가자들의 그후 6년 추적 관찰 보고서를 보면 평균 50 kg의 재증가가 이루어졌다. 이러한 결과의 근거로 앞의 두 가지 추정된 이유를 들고 있다.⁴⁵⁾

이렇게 체중 유지가 쉽지 않음을 증명한 연구 결과가 있다. 다양한 식이요법 및 운동, 약물을 통한 2년 동안의 체중을 유지시키는 데 있어, 다른 방법들은 다 실패하였고, 오로지 지속적인 약물 투여 및 대용식이 방법만이 성공하였다.⁴⁶⁾ 그나마 체중 유지에 성공한 임상 데이터를 살펴보면, 부러울 정도로 놀라운 결과를 보여준 National Weight Control Registry (NWCR) study (1년 이상 13.6 kg 이상 체중 감소가 있었던 2,886명을 대상으로 10년간 관찰한 연구로, 평균 체중 감소가 시작 시 31.3 kg, 5년 뒤 23.8 kg, 10년 뒤에도 23.1 kg의 감소를 보임)⁴⁷⁻⁴⁹⁾와 Diabetes in Europe-Prevention using Lifestyle, Physical Activity and Nutritional Intervention (DE-PLAN) study (prediabetes 105명을 대상으로 3년간 체중 감소 및 유지를 하였던 그룹의 특징 분석)가 대표적이다.⁵⁰⁾ 이 두 연구의 공통점으로 나온 것은 의사에게 체중을 빼라는 조언을 들은 의학적 동기 부여(medical triggers)가 초기 체중 감소 및 체중 유지에 가장 큰 역할을 하였다고 각각의 후속 보고서에서 언급하고 있다. 모든 분야의 의사가 환자의 체중 감량의 동기 부여를 위해 지속적으로 노력해야 함을 강조하고 있는 것이다.²³⁾

먹방(먹는 방송)을 하는 유튜버가 청소년들의 꿈에 상위 순위에 있고, 그 방송을 보며 본인의 식탐을 대리 만족하는 사람들이 늘고 있다. 이런 쾌락적인 식욕(hedonic appetite)이 넘쳐나는 상황에서 정상 체중을 유지하는 것이 쉽지 않다. 이런 현실을 극복하기 위해 기존의 전통적인 칼로리 제한 식이에서 벗어나 체중 감량을 위한 새로운 움직임들이 서구에서 일어나고 있다. 한국에서도 TV 방송 이후 유행이 일

어나는 양상이 관찰된다. 그 대표적인 것이 저탄고지와 간헐적 단식이다. 양껏 먹으면서 뺄 수 있다는 방송의 힘이 대단한 유행을 일으키고 있으나, 최근 좋은 임상 결과를 보인 저탄고지나 간헐적 단식의 방법과 현재 한국에서 유행하고 있는 식이 방법과는 많은 차이점이 있다. 지금까지의 저탄고지 방법으로 진행된 다양한 연구의 메타분석(meta-analysis) 자료를 확인해보면 저탄고지 치료를 1년 이상 지속하였을 때 보인 체중 감소 정도가 전통적인 식이 조절 연구의 결과와 비교하였을 때 차이가 없었던 반면, 전통적인 방법에 비해 저탄고지는 낮은 순응도, LDL-C 증가 등 단점이 확인되었다.⁵¹⁻⁵⁵⁾ 즉 장점보다는 단점이 더 컸던 것이다.

저탄고지와 함께 유행이 되고 있는 간헐적 단식은 임상 자료가 부족한 현실이다. 시간 제한 식이(time restricted feeding, TRF)에 대한 임상 시험 결과는 대부분 소규모 인원으로 짧은 기간 진행된 것들인데, 8명 16주(3.3 kg 감소),⁵⁶⁾ 23명 12주(2.6 kg 감소),⁵⁷⁾ 16명 10주(체중 감소 없음),⁵⁸⁾ 15명 1주,⁵⁹⁾ 19명 12주(3.2 kg 감소),⁶⁰⁾ 8명 5주(체중 감소 없음)⁶¹⁾ 정도로 30명 미만의 단기간 예비연구(non-randomized clinical trial)가 대부분이다. 나머지 alternative daily fasting (ADF)에 관한 연구 결과도 실험 인원 50명 미만의 6개월 미만인 연구 결과가 대부분이다.⁶²⁾ 이에 최근 10여 년간의 식이요법에 관한 큰 결과물을 보인 연구들을 정리해본다.

1) A TO Z Weight Loss Study

2007년 미국의사협회지(The Journal of the American Medical Association, JAMA)에 실린 연구 결과이다. 이전까지 연구는 개별적인 각각의 식단의 장점을 밝혔으나, 이 연구는 당시 가장 효과가 좋다고 알려진 4개의 식이요법을 head-to-head 개념으로 접근하여 Atkins(저탄고지), traditional LEARN(전통적인 저열량식이), Ornish(채식주의), Zone(탄수화물:단백질:지방=40%:30%:30%) diet의 4개 식이 방법을 비교하였다. 그 결과 6개월에 Atkins diet가 효과가 가장 좋았고, 1년이 되었을 때는 그 차이가 좁혀졌으나 여전히 Atkins diet가 좋은 효과를 보였다. 한 가지 확인할 점은 Atkins diet군에서 섭취한 초기 탄수화물 비율은 17%였으나 후기에는 35%까지 늘어나, Atkins diet를 지속하기가 쉽지 않음을 보여주었다.⁶³⁾

2) Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis

미국의사협회지(JAMA)에 2014년 발표된 연구이다. 6개월 이내에는 Atkins diet 같은 low-carb diet 효과가 제일 좋았으나 1년 이상 지속 시에는 Atkins diet보다 low-fat diet나 Ornish diet 효과가 더 좋음을 보여, 환자 본인이 끊임없이 지속적으로 할 수 있는 식이요법이 중요함을 보여주었고,

이와 더불어 순응도(compliance)가 중요함을 알 수 있었다.⁶⁴⁾

3) DIETFITS study

2018년 미국의사협회지(JAMA)에 실린 연구이다. 미국에서는 이미 맞춤 정밀의학의 일종으로 개인 유전자형에 따른 다이어트 맞춤 식단을 권하고, 이것이 효과적인 것임을 알리는 소규모의 연구들이 발표되고 있었다. 이에 DIETFITS (Diet Intervention Examining The Factors Interacting with Treatment Success) 연구진들은 609명을 대상으로 유전자형(genotype pattern)에 따라, 인슐린분비(insulin secretion) 유형에 따라 군을 나누고, 각각 low-fat diet와 low-carb diet를 1년간 시행한 결과 각 군들의 체중 감소 차이가 없다고 발표하여 유전자형에 따른 식이 차이가 의미 없음을 알 수 있었다.⁶⁵⁾

위 세 가지 식이요법의 비교연구를 통하여 얻을 수 있는 결론은 식이 선택 중 가장 큰 요인은 환자나 의사가 지속적으로 할 수 있는가에 초점을 맞추어야 한다는 것이다. 의사가 믿고 따르는 방법을 환자가 받아들여 스스로 동참시키게 하는 것도 좋을 것이고, 환자가 믿고 따르는 식이요법이 있을 때에는 의사가 그 방법을 장려하고 보완해 주어 좋은 결과를 얻을 수 있을 것이다.

4) Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study

2017년 Lancet에 실렸다. 18개국 13만 여명을 대상으로 7년 동안 추적 관찰하여 5,796명의 사망 데이터를 분석하였고, 탄수화물과 지방의 섭취량에 따른 심혈관질환과 총 사망률의 연관성을 본 전향적 코호트 연구(prospective cohort study)이다. Total fat, saturated fatty acid, mono-unsaturated

fatty acid, poly-unsaturated fatty acid와 같은 다양한 종류의 지방을 섭취해도 탄수화물을 섭취하면 할수록 28%의 사망률이 늘어나는 결과를 보였다(Figure 5). 그러나 이 연구의 단점은 선진국을 포함시켰다고 하지만 표본의 대부분이 중국과 방글라데시 등의 저개발 국가에서 등록되어 결과의 해석에 주의를 요한다는 것이다. 1970년 이전 한국에서 식이로 주로 탄수화물만 섭취하고 있을 때의 높았던 사망률(저개발국의 높은 사망률)을 생각하면 이해의 도움이 될 것이다.⁶⁶⁾

5) Atherosclerosis Risk in Community (ARIC) study

Lancet에 2018년에 실렸다. ARIC 연구그룹이 탄수화물의 섭취량과 사망률에 대해 15,428명을 25년간 추적 관찰하여 6,283명의 사망에 대해 전향적 코호트 연구(prospective cohort study) 및 메타분석을 진행하였다. 그 결과 그림 6A처럼 탄수화물을 50-60% 먹었을 때 사망률이 가장 낮음을 보이는 U자 모양(U-shape)을 나타냈다. 탄수화물의 양을 50-60%보다 적게 먹어도 사망률이 증가하고, 그보다 많이 먹어도 사망률이 증가함을 보여줬다. 또한 후속 보고서에서 탄수화물을 60% 이상 먹어 사망률이 증가한 군 중에서, 좋은 탄수화물(fiber, whole grain)을 먹은 군에서는 탄수화물을 많이 먹어도 사망률이 증가하지 않음을 보여줬고, 나쁜 탄수화물을 많이 먹었을 때 사망률이 증가함을 보였다. 또한 그림 6B처럼 위의 PURE 연구그룹의 결과(점선 그래프)를 ARIC 결과(실선 그래프)와 같이 보여주어, 위에 언급한 PURE 연구의 단점처럼 저개발 국가라서 low-carb diet 그룹이 적게 포함되어 위와 같은 결과가 도출되었고, 선진국까지 연구 대상에 포함하면 ARIC 결과처럼 U자 모양

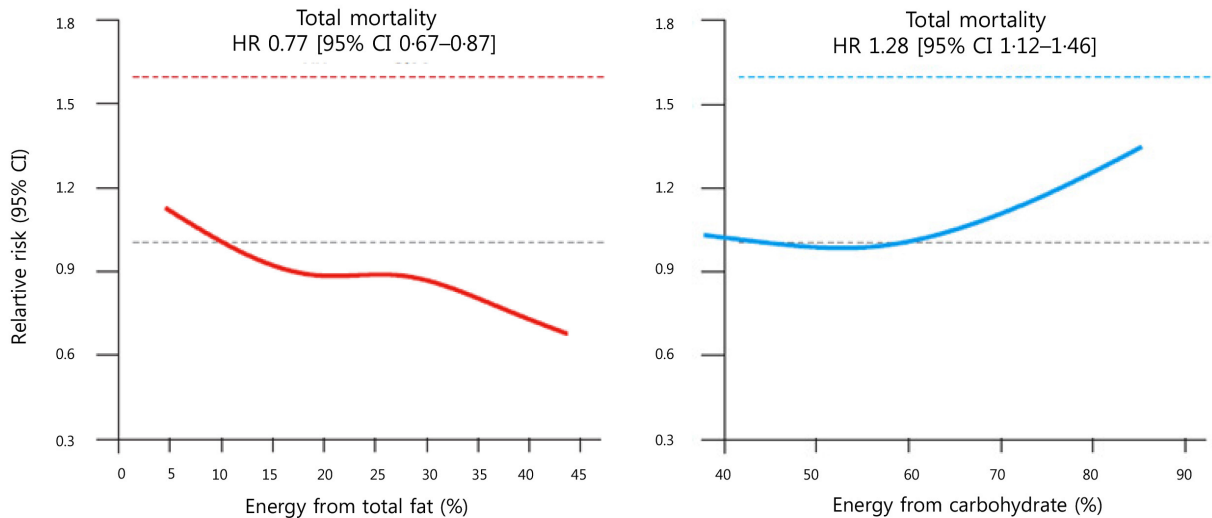


Figure 5. Association between estimated percentage energy from fat versus carbohydrate and total mortality shown by Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study.⁶⁶⁾ HR, hazard ratio.

(U-shape)을 따를 것이라고 말하고 있다(Figure 6).⁶⁷⁾ ARIC 연구그룹에서 2019년 3월에 또 다른 연구 결과를 발표했다. Low-carb diet에서 심방세동(atrial fibrillation)이 18% 더 많이 발생하였고, 탄수화물을 40-60% 섭취할 때 심방세동 발생 위험이 가장 낮았다.⁶⁸⁾

6) Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses

좋은 탄수화물을 많이 먹는 것이 사망률 및 심혈관질환, 당뇨병, 대장암의 발생을 줄임을 증명하였다. 특히 fiber를 25-30 g 먹을 때 최대한의 효과를 높일 수 있었다. 또한 통곡(whole grain)을 먹는 것이 똑같은 효과를 나타냄도 증명하여 탄수화물의 질이 중요함을 강조하였다.⁶⁹⁾

이상의 연구에서 탄수화물과 지방의 이점 및 위해성에 대한 연구를 살펴봤다. 아직까지도 양 식단 간의 논쟁은 이어지고 있다. 대부분의 메타분석에서는 저탄수화물 식이의 1년 이상의 순응도 저하 및 효과 저하, LDL-C의 증가에 대한 약점이 있음을 항상 지적하고 있다. 그러나 당뇨병 완화에서 보여준 저탄고지 연구에서처럼 향후 개선 여지가 있는 것도 사실이다. 더욱이 쾌락적 식욕(hedonic appetite) 조절이 힘든 현대 식생활 구조에서 체중 감량을 위한 한 가지 방법 및 치료의 수단(modality)으로도 가능하리라 본다. 단, 무조건 고기만 먹는 식단이 아닌 질 좋은 저탄고지 식단으로 조정해야 함은 반드시 필요하다.

이 외에도 전통적인 체중 조절과 관련된 연구들도 다수 발표되었다. 일주일에 0.5 kg의 체중 감소를 통해 한 달의 2 kg의 점진적인 체중 감소가 좋다는 전통적인 가이드라인과 달리 최근에는 급격한 초기 체중 감소가 있을수록 전체

체중 감소 결과와 체중 유지에 훨씬 좋다는 결과들이 Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) 연구의 후속 보고서 등에 나와 있다.^{48,70-72)} 아침식사를 하는 것이 체중 유지나 감소에 아무런 효과가 없다고 보고된 메타분석도 있다.⁷³⁾ 체중 감소에 운동이 전혀 필요 없다는 연구 결과도 발표되었다.²²⁾ DiRECT study에서 체중 감소에 운동이 방해가 된다고 하여 운동을 금지시켜 연구를 진행하였고 놀라운 결과를 얻어냈다.²²⁾ DiRECT 연구진은 Look AHEAD 연구의 실패 원인 중 하나를 과도한 운동으로 꼽았다. 또한 운동의 강도나 지속성에 대해서도 고강도로 수분 이내의 짧은 운동만으로 운동 효과를 볼 수 있다는 결과물들도 여럿 보고되었다.⁷⁴⁾ 즉, 일주일에 5회 이상 중등도 운동만이 능사가 아니라는 것이다. 또한 우리에게 diabetic ketoacidosis라는 무서운 질환의 유발자로 알려진 케톤체(ketone body)가 식이 조절에 유리한 효과(포만감 증가 등)를 보인다는 내용이 저탄고지, 간헐적 단식과 관련된 연구뿐만 아니라 일반 식이 조절과 관련된 연구에서도 보고되고 있어, 적절히 이용할 필요가 있다.^{70,75)} 이 모든 내용들은 향후 연구를 통하여 다시 정리가 필요한 부분들이다.

3. 약물 치료

비만 약물과 관련하여 두 가지 최신 경향은 다음과 같다. 첫째, 전통적인 generic 약물들의 지속적인 사용이다. 2012년 이후 장기 사용 가능한 신약들이 연속 4개(belviq [lorcaserin hydrochloride], qsymia [phentermine/topiramate], contrave [naltrexone/bupropion], saxenda [liraglutide])가 출시되었지만, 아직도 2017년 미국의 82% 처방이 generic old drug이고,⁷⁶⁻⁷⁸⁾ 우리나라의 전체 처방 통계는 없지만 sympathomi-

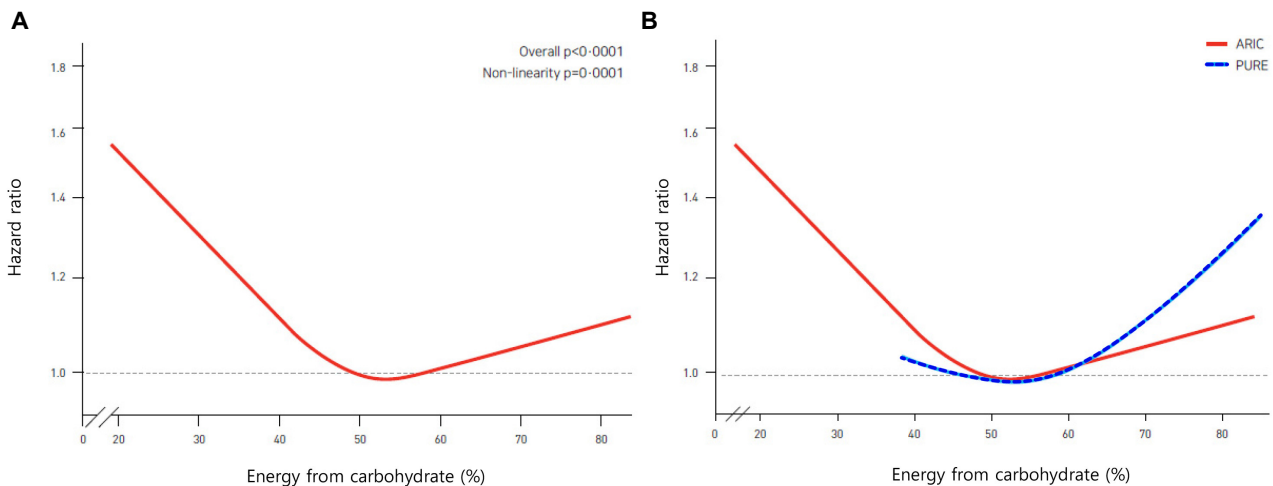


Figure 6. (A, B) U-shaped association between percentage of energy from carbohydrate and all-cause mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) (line) and Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) (dotted line) cohort studies.⁶⁷⁾

metics 처방 통계를 보면, 2011년 1억 1천만 개에서 2015년 2억 3천만 개로 증가된 사용량을 보였다.⁷⁹⁾ 둘째, 당뇨병과 비만의 공통적인 기전(incretin impairment)에 근거한 치료제의 등장 및 지속적인 다른 신약 개발이다. 현재 미국 당뇨병 치료의 한 축이 되고 있는 비만대사수술(bariatric surgery)의 엄청난 체중 감소 효과(30% 이상 감소) 및 당뇨병 완화 효과(수술 직후 GLP-1 10배 증가, 당뇨병 완화: 50-90%)를 보이고 있는데,³¹⁾ 이를 약물 치료나 식이요법으로 따라잡기 위한 노력들이 이루어지고 있다. Liraglutide로 대표되는 GLP-1 agonist가 그러한 약물이고, 임상 3상 진행 중인 semaglutide나 임상 2상 진행 중인 GLP-1, GIP, Glucagon의 combo 제형이나 triple 제형들도 이에 해당된다(식이요법으로 46% diabetes mellitus remission을 보인 DiRECT study도 gastric bypass의 결과에서 아이디어를 얻었다고 함).³⁰⁾ 15%를 훨씬 뛰어넘는 체중 감소 효과를 보이고 있기 때문에 향후 새로운 신약들이 실제 임상에 나올 날이 기대가 되는 이유이다(semaglutide 0.4 mg 피하주사 시 10%, 15%, 20% 이상 체중 감소율이 각각 65%, 41%, 27%).⁸⁰⁾

다음으로 각 약제들의 최신 임상 연구 결과 내용을 정리하였다. 모든 식욕 억제 약물들의 공통적인 기전은 전통적인 시상하부(hypothalamus)의 arcuate nucleus (ARC)의 POMC/CART (proopiomelanocortin/cocaine- and amphetamine-regulated transcript)의 포만중추 자극 및 NPY/AGRP의 식욕 촉진 중추의 억제를 통해 작동된다. 이와 같은 생리적 식욕(homeostatic appetite) 통제 이외, 추가적으로 쾌락적 식욕(hedonic appetite)

의 조절에도 관여되는 약물은 phentermine, bupropion, liraglutide이다. 이들 약은 nucleus accumbens 및 ventral tegretal area로 대표되는 도파민의 mesolimbic pathway에 작용하여 효과를 나타내게 된다(Figure 7).⁸¹⁾

1) Phentermine

Food and Drug Administration (FDA) 단기 치료(3개월 이내)로 허가된 이 약물은 국내에서는 마약류 통합 관리법 시행 이후 대부분 3개월의 기간을 지키는 추세이지만, 미국에서는 비만 약을 처방하는 의사 중 97%가 펜터민을 처방하고 있으며, 의사의 재량 하에 1-2알(37.5-75 mg)의 고용량 사용 및 3개월 이상의 장기 처방을 하고 있다.⁷⁶⁾ 펜터민의 장기 연구는 1968년 Munro 등⁸²⁾의 108명 대상, 36주간 연구(지속적으로 사용한 군과 한 달 사용 후 한 달 사용하지 않는 방법을 반복한 그룹이 효과의 차이가 없이 13 kg의 체중 감소를 보임) 이외에는 없다가, 2010년 이후 타 약제와 병용요법을 사용한 연구에 의해 이루어졌다. Qsymia의 EQUATE study⁸³⁾로 756명 대상 28주간 phase 3 randomized clinical trial이 진행되었고, 펜터민 7.5 mg (1/4T)과 15 mg (1/2T)에서 각각 6.65% 및 7.38%의 체중 감소를, 위약(placebo)보다 3.8%, 4.4%의 체중 감소 효과를 각각 보였다. 이외에도 Qsymia의 OB-202 study⁸⁴⁾에서 24주 후, 4.6% 체중 감소 결과를 보였고, 펜터민/canaglifozin (SGLT-2 drug)의 병합요법 26주 연구⁸⁵⁾에서도 시너지 효과를 보였다. 단 음식에 대한 폭식(craving)의 억제 효과도 강력하다는 것이

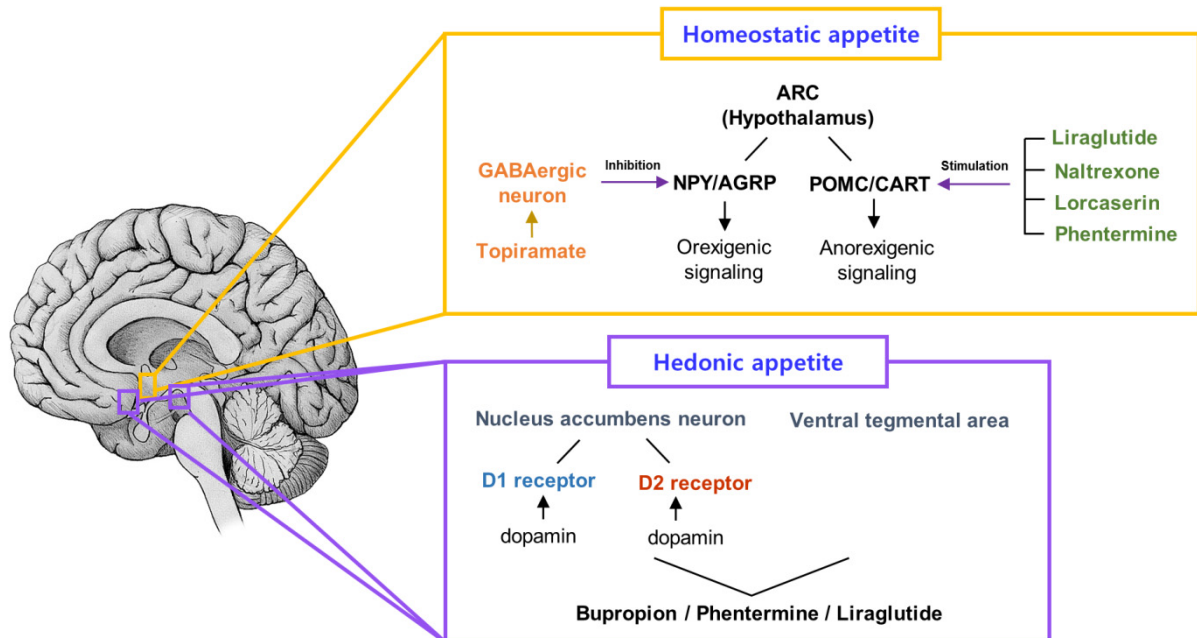


Figure 7. Mechanism of anti-obesity medication about homeostatic appetite and hedonic appetite.⁸¹⁾ ARC, arcuate nucleus; GABA, gamma-aminobutyric acid.

최근 lorcaserin과의 병합요법 연구(PETAL study)에서 검증되었다.^{86,87)}

2019년 Obesity 학회지에 실린 펜터민의 장기간 사용의 안전성 및 효과성(safety and effectiveness of longer-term phentermine use)과 관련하여 진행된 관찰연구에 따르면, 총 3년간 13,792명에 대한 펜터민의 보험기록에 근거하여 심혈관질환 사망 위험도가 증가하지 않음을 보여줘 장기 안전성을 증명하였다. 또한 초기 3개월에 3 kg 이상의 체중 감소가 있던 군에서 1년 이상 펜터민을 사용한 후, 그 후 2년을 더 임상 관찰하였을 때 10 kg 이상의 체중 감소 및 유지가 가능함을 확인시켜 주었다.⁸⁸⁾

최근에 8 mg의 저용량 펜터민(Lomaira™; KVK TECH, Newtown, PA, USA)도 미국에서 출시되어 하루 세 번 식전에 복용할 수 있게 되었다.⁸⁹⁾

2) Orlistat

소아에서 유일하게 처방 가능한 orlistat은 섭취한 지방의 약 30%를 장으로 배출하는 약이다.⁹⁰⁾ 효과와 안전성은 이미 XENDOS (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) trial⁹¹⁾에서 증명된 비교적 안전한 약이다. 노인에서 장기 사용하는 경우에는 지용성 비타민 섭취를 적극 권장하는 것이 좋다.⁹²⁾ Weir 등⁹³⁾이 보고한 연구 결과에 따르면 콩팥의 oxalate crystal deposition을 통한 acute kidney injury가 953명 중 2%에서 발생하였다고 발표되었다. 따라서 원래 콩팥 기능이 떨어진 환자에서 사용할 때는 주의가 필요하며, 그 외 환자에서 사용 시에도 콩팥 기능 검사가 필요하다.⁹³⁾

일본에서 2013년 발매된 cetilistat은 orlistat보다 0.6 kg 체중이 더 빠지고 당뇨병 개선 효과도 훨씬 좋았다.⁹⁴⁾

3) Lorcaserin (Belviq)

5HT-2C receptor agonist인 로카세린은 체중 감소 효과가 기타 신약보다 적지만, 안전한 약임이 최근 CAMELLIA-TIMI 61 (Cardiovascular and Metabolic Effects of Lorcaserin in Overweight and Obese Patients-Thrombolysis in Myocardial Infarction 61) study^{95,96)}를 통해 다시 한번 증명되었다. 12,000명 대상 평균 3.3년간 임상을 진행한 결과, 심혈관계 사건(major adverse cardiac events, MACE)의 발생률을 높이지 않는다는 것이 증명되었고, 당뇨병전기(prediabetes) 환자의 당뇨병 발생이 19% 낮게 나타났다. 또한 당뇨병 환자군에서 대조군에 비하여 당뇨병 완화의 비율이 의미 있게 높았고, 위약 투약군에 비하여 HbA1c가 추가적으로 0.5% 감소하였다. 최근 functional magnetic resonance imaging (fMRI)를 통해 진행된 연구 결과, 고지방 식이는 limbic system 등의 감정과 관련된 센터의 자극을 줄임으로써, 정서적

식이 패턴(emotional eating)을 지닌 비만 환자에게 더욱 효과적임이 증명되었다.⁹⁷⁾

4) Phentermine & Topiramate (Qsymia)

현재까지 출시된 약물 중 최고의 체중 감소율을 보이는 약으로 우리나라에는 2019년 7월 허가, 2020년 1월 출시 예정인 신약이다. 펜터민과 토피라메이트 모두 각각 강력한 체중 감소 효과가 증명된 약이지만, 부작용으로 인하여 장기 허가를 못 받고 있었던 상황에서 두 약제 절반 용량(half-dose)으로 부작용은 줄이면서 두 약의 additive effect로 효과적인 체중 감소를 보이는 약이다. EQUIP,⁹⁸⁾ CONQUER,⁹⁹⁾ SEQUEL¹⁰⁰⁾ study로 강력한 체중 감소 효과 및 심혈관 안전성을 증명하였다. EQUIP study에서 1년 동안 끝까지 복용한 그룹에서 14.4%의 체중 감소를 보였고, 도중 탈락한 사람까지 포함하면 10.9%의 체중 감소를 나타내어 효과가 가장 높은 결과를 보였다. CONQUER study는 고혈압, 당뇨병 등의 비만 합병증을 두 개 이상 지닌 2,487명을 대상으로 시행되었고, 펜터민 15 mg/토피라메이트 92 mg으로 1년 사용시 10.2 kg의 체중 감소를 보였다(placebo, 1.4 kg 감소). 70%에서 5% 이상 체중 감소를 보였고, 10% 이상 체중 감소도 48%에서 보여주었다. 당뇨병 환자에서 HbA1c를 0.4% 줄여 효과를 증명하였다. Winslow 등¹⁰¹⁾의 연구에 따르면 쿠시미아가 수면 무호흡 환자에서 수면 무호흡 지수나 중증도를 완화시킴을 보고하였다. Guerdjikova 등¹⁰²⁾이 2018년 보고한 연구 결과에서 binge-eating disorder를 지닌 비만 환자에서도 쿠시미아가 체중 감소 효과 및 식이습관 개선 효과를 나타냈다.

2019년 보고된 Cardiovascular safety during after use of phentermine and topiramate 연구에 따르면, 주요 심혈관 사건(MACE: 심혈관 원인 사망, 심근경색증, 뇌졸중) 위험에 대하여 2012년부터 2015년까지 777,522명의 진료 보험 기록을 분석하여 발표하였다. 주요 심혈관 사건 발생률은 쿠시미아 복용, 펜터민/토피라메이트 단일제제 복합 복용, 펜터민 단독 복용 환자에서 비복용군 대비 낮았으나, 토피라메이트 단독 복용 환자에게는 더 높아 쿠시미아에서 심혈관 안정성을 보여줬다. 토피라메이트 단독군에서 증가한 뇌졸중 위험도는 다른 군에 비하여 편두통(migraine)이나 간질(epilepsy) 동반 질환 비율이 높아 기저질환 차이로 인해 발생하였을 가능성을 고려해야 한다. 추후 이에 대한 분석이 필요한 상황이다.¹⁰³⁾

2019년 최근 발표된 결과에 따르면, 두 번의 대사수술이 필요한 BMI >50 kg/m² 이상의 그룹을 대상으로 수술 전, 후에 쿠시미아를 복용하였을 때 39%의 체중 감소를 보여준 한 번의 수술로 대사 교정까지 가능한 상태를 만들었다. 우리나라도 수술 전후 처치 약물로 고려해 볼만 하다.¹⁰⁴⁾

5) Liraglutide (Saxenda): GLP-1 agonist

2018년 국내에 출시되자마자 선풍적인 인기를 보여준 liraglutide는 3가지 작용기전을 통해 체중 감소 및 당뇨병 치료 효과를 나타낸다. 첫 번째는 말초에서 위장관 배출 억제 작용을 통해, 두 번째는 시상하부를 통한 생리적 식욕(homeostatic appetite) 억제를 통해, 세 번째는 mesolimbic pathway를 통한 쾌락적 식욕(hedonic appetite) 억제를 통해 작용한다. 말초에 작용하고 생리적인(physiologic) 약이 필요했던 개월가에서 많은 환영을 받았으나, 원내 주사제 공급 및 판매 방법의 미숙함 때문에 개월가의 원망을 받고 있는 것도 현실이다. 이 약의 단점은 첫째는 고가의 약값이다. 둘째는 매일 맞아야 하는 주사제인 점이다. 셋째는 40%에서 발생하는 오심이다. 넷째는 약 중단 시 체중 재증가(yoyo) 및 혈당 억제 효과가 바로 감소하는 것이다. 이에 지속적으로 사용하는 것이 체중 감소 및 당뇨병 완화의 효과적 측면에서 좋다.

이상의 단점에도 불구하고 강력한 체중 감소 효과(4개의 SCALE study: SCALE Obesity and Prediabetes,¹⁰⁵ SCALE Maintenance,¹⁰⁶ SCALE Diabetes,¹⁰⁷ SCALE Sleep Apnea¹⁰⁸) 및 LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) trial¹⁰⁹을 통해 증명된 심혈관 사망률 감소(MACE 13% 감소, cardiovascular death 22% 감소), 당뇨병 치료 효과(HbA1c 0.9% 감소) 등 단점을 상쇄시키고 남을 정도로 장점이 커 현재 많이 사용되고 있다 (Figure 8).

2016년, Fujioka 등¹¹⁰은 liraglutide에 의해 초기 체중 감소가 좋은 그룹에서 지속적인 체중 감소 효과가 더 좋았다고 발표하였다. 2015년 International Journal of Obesity의 발표에 따르면, 저용량(1.2 mg)의 liraglutide로 2년간 체중 유지가 가능한 것을 증명하였다.¹¹¹ Restraint type이나 emotional type의 식이 패턴을 지닌 쾌락적 식욕 증가 환자

에게 liraglutide를 처방하였을 때 다른 군에 비해 월등한 체중 감소 효과를 보였다.¹¹² FIGHT (Functional Impact of GLP-1 for Heart Failure Treatment) study에서는 ejection fraction <40%의 심부전 환자에서도 체중 감소 및 혈당 조절 효과를 보였다.¹¹³ 2017년 미국의사협회지(JAMA)에 발표된 보고서에 따르면, clozapine과 olanzapine을 쓰고 있는 비만한 조현병 103명의 환자에서 liraglutide를 16주간 처방하였을 때, 5.3 kg의 체중 감소와 혈당 수치 호전을 보여줘 조현병 환자의 가장 큰 사망원인인 심혈관질환을 줄일 수 있는 하나의 방법이 될 수 있다는 것을 보여줬다.¹¹⁴

2019년 1월에 Diabetes지에 실린 펜터민과 삭센다(liraglutide)의 병합요법에 대한 동물실험을 보면, 체중 감소나 대사량 증가에 대한 부가 효과는 보여줬다. 하지만 lean mice에서 병합요법 시 의미 있게 증가한 심박수를 보여 주의가 필요한 상황이다.¹¹⁵ 또한 2018년에 발표된 펜터민과 삭센다의 병합요법에 대한 6개월간의 임상 후향적 연구 결과를 보면 펜터민군(34명)에서 7.2%의 체중 감소를 보였고, 펜터민과 삭센다 병합요법군(20명)에서는 9.1%의 체중 감소 결과가 나와 병합요법의 효과가 크지 않음을 보여줬다.¹¹⁶

삭센다의 정확한 기전은 아직도 학계에서 논란이 있지만, 개월가의 다양한 치료 수단을 제공하였음이 분명하고, 향후에 이어질 신약들(semaglutide, GLP-1+GIP+Glucagon 등)에도 큰 근거자료를 제공하는 역할을 하였다.

6) Naltrexone & Bupropion (Contrave)

우울증과 금연약으로 쓰였던 bupropion은 약한 nor-epinephrine dopamine reuptake inhibitor (NDRI)의 성분이고, 알코올 및 약물 중독 치료제로 쓰였던 naltrexone은 mu-, kappa-opioid receptor 길항제인 특성을 지녔다. Dopamine 자극에 의해 POMC가 활성화되어 alpha-melanocyte stimulating

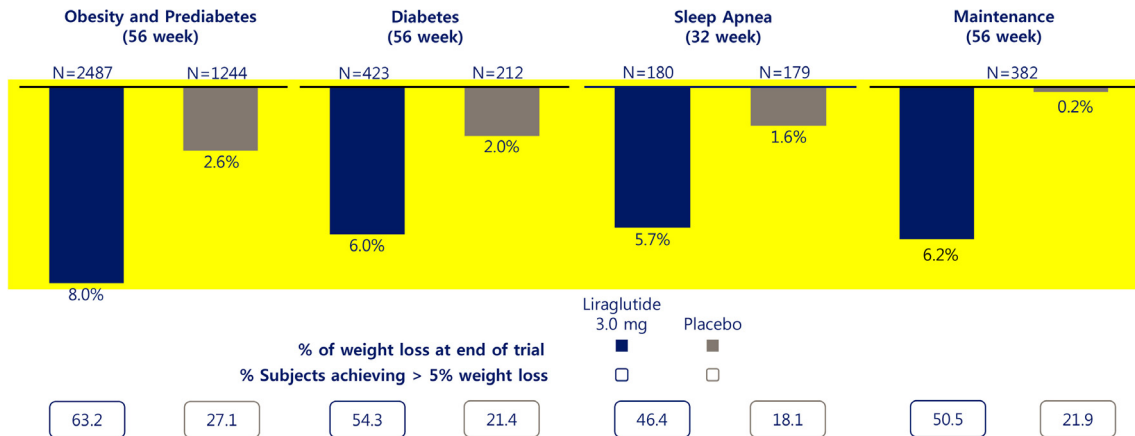


Figure 8. Four large SCALE randomized multicenter phase III trial in liraglutide (SCALE Obesity and Prediabetes, SCALE Diabetes, SCALE Sleep Apnea, and SCALE Maintenance).¹⁰⁵⁻¹⁰⁸

hormone이 작용물질로 나오는 효과와 이 효과를 억제하는 길항제인 b-endorphin이 동시에 나오는데, 이 b-endorphin을 mltrexone이 억제함으로써 시너지 효과를 나타내 체중 감소 효과를 보여준다.¹¹⁷⁾ 이 두 약제의 병합요법인 콘트라브는 COR-I, COR-II, COR-Diabetes, COR-BMOD study를 통해 5.9-11.5% (pacebo와의 차이: 3.7-6.8%)의 체중 감소를 보였다.¹¹⁸⁻¹²¹⁾

단점으로는 오심, 구토가 높은 점(30%)과 가격이 비싸다는 점이다. 오심은 용량을 점차 증량함으로써 최소화할 수 있다. 장점은 비항정 약물인 것과 쾌락적 식욕 억제 효과를 지닌 점이다.

7) 기타

당뇨병 약으로 쓰이고 있는 SGLT-2도 2-3 kg의 체중 감소 효과를 보이며 펜터민과 병합요법 시 체중 감소 효과가 극대화되는 점이 있다. 따라서 비만한 당뇨병 환자 대상으로 적극 고려해 볼 만한 약이다.⁸⁵⁾

합성 MC4R (melanocortin 4 receptor) agonist인 setmelanotide¹²²⁾도 최근 임상 3상 결과가 2019년 The Obesity Week에서 발표되었는데, MC4R 결핍 환자와 leptin 수용체 결핍 환자에서 1년간 사용하였을 때 31.9 kg의 체중 감소를 보였다. Activin 수용체 길항제(monoclonal antibody)인 bimagrumab의 임상 2상 결과도 최근 발표되었다. 75명, 48주의 결과에서 지방은 21% (7.5 kg) 감소하고, 체중은 6.5% (5.9 kg) 감소, HbA1c도 0.76% 감소하는 결과를 보였다. 특히 지방은 줄이고 근육은 늘리는 양리 작용상 향후 결과가 더욱 궁금한 약물이다.

간에서 특히 작용하는 fibroblast growth factor (FGF)-21 유사체¹²³⁾나 비만 백신(anti-ghrelin vaccine¹²⁴⁾ 또는 anti-obesity virus vaccine¹²⁵⁾이 임상 1상 진행 중이다. 향후 결과가 주목되는 바이다.

결론

비만과 당뇨병이 21세기 신중 전염병처럼 우리나라뿐만 아니라 전 세계적으로 번지고 있는 현실이다. 비만과 당뇨병에 대비할 수 있는 무기가 늘어나고 있는 점은 다행이지만, 지속적인 생활습관 조절(life-style modification)을 동반한 약물 치료 및 식이요법, 지속적인 외래 추적 관찰이 꼭 필요한 상황이다. 위에 언급한 FDA 허가받은 약뿐만 아니라 off-label drug도 도움이 된다는 연구 결과가 있어 비만의 치료 시 함께 고려할 필요가 있다.¹²⁶⁾ 또한 비만을 치료해서 당뇨병을 완화시킬 수 있음을 주지하고, 우리나라의 약 500만 명의 당뇨병 환자와 약 900만 명의 당뇨병전기 환자들에게 강력한 체중 감소를 의학적으로 요구하고, 도와

주어야 한다고 생각한다.

요약

최근 한국뿐만 아니라 전 세계적으로 비만 및 당뇨병 인구가 급증하고 있다. 따라서 21세기 신중전염병으로 불릴 정도이다. 한국에서는 비만 증가율을 증가하는 당뇨병 증가율이 더욱 큰 문제이다. 이에 당뇨병 및 비만을 동시에 치료하는 연구가 전 세계적인 이슈가 되고 있다. 이에 본 종설에서는 당뇨병 완화(diabetes remission)를 이루게 하는 다양한 비만 치료 방법들을 검토하고, 21세기 들어 쏟아져 나오는 식이 방법 중 의미 있는 연구 결과를 살펴보고자 한다. 마지막으로 최근 수년 동안 업데이트된 약물 치료의 최신 지견에 대해 정리하였다. 한국의 비만 치료를 담당하고 있는 임상의를 위한 비만에 관한 실제 활용편을 준비하였다.

중심 단어: 비만, 당뇨병, 당뇨병 완화, 식이 조절, 비만 치료 약물

ORCID

Chul Jin Lee <https://orcid.org/0000-0003-3291-6008>
 Min-Jeong Kim <https://orcid.org/0000-0001-8912-9895>
 Sang Joon An <https://orcid.org/0000-0002-6022-6058>

REFERENCES

1. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Obesity update 2017. Paris: OECD; 2017.
2. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). OECD health statistics 2017. Paris: OECD; 2017.
3. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). Nation health statistics 2017. Cheongju: KCDC; 2019.
4. Korean Society for the Study of Obesity (KSSO). 2017 Obesity Fact Sheet. Seoul: KSSO; 2017.
5. Oh SW. Recent Epidemiological changes in Korean obesity. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2017;17(2):62-5.
6. The Korean Association for Survey Research. Sampling design of the 6th KNHANES and weighting adjustment of the 5th (2010-2012). Osong: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2013.
7. Kim YH, Han KD, Son JW, Lee SS, Oh SW, Kwon HS, et al. Data analytic process of a nationwide population-based study on obesity using the national health information database presented by the national health insurance service 2006-2015. J Obes Metab Syndr 2017;26(1):23-7.
8. Kim SG, Choi DS. The present state of diabetes mellitus in Korea. J Korean Med Assoc 2008;51(9):791-8.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diabetes 2017 Report Card. Atlanta: CDC; 2018.

10. Korean Diabetes Association. Diabetes Fact Sheet in Korea 2018. Seoul: Korean Diabetes Association; 2018.
11. The Economist. Heavy misconceptions, Population aged 20 years-old and above that are overweight or obese [Internet]. London: The Economist. [Accessed Dec 16, 2019]. Available from: <https://www.economist.com/node/21685310/mobile-frameless>.
12. Kim SW. Incompatibility between objective and subjective body shapes: a case in Korea. *Journal of The Korean Official Statistics* 2017;22(4):92-120.
13. Apovian CM, Okemah J, O'Neil PM. Body weight considerations in the management of type 2 diabetes. *Adv Ther* 2019;36(1):44-58.
14. Dambha-Miller H, Day AJ, Strelitz J, Irving G, Griffin SJ. Behaviour change, weight loss and remission of type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study. *Diabet Med* 2019 Sep 3. [Epub ahead of print]
15. Feinmann J. Type 2 diabetes: 5000 patients to test feasibility of "remission service". *BMJ* 2018;363:k5114.
16. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018;391(10120):541-51.
17. Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, Bhanpuri NH, Peters AL, Campbell WW, et al. Effectiveness and safety of a novel care model for the management of type 2 diabetes at 1 year: an open-label, non-randomized, controlled study. *Diabetes Ther* 2018;9(2):583-612.
18. Furmli S, Elmasry R, Ramos M, Fung J. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ Case Rep* 2018;2018:bcr-2017-221854.
19. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Bergouignan A, Drinda S, Michalsen A. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *PLoS One* 2019;14(1):e0209353.
20. Taylor R, Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya S, Peters C, Barnes AC, Arbisala BS, Hollingsworth KG, et al. Remission of human type 2 diabetes requires decrease in liver and pancreas fat content but is dependent upon capacity for β cell recovery. *Cell Metab* 2018;28(4):667.
21. Lean M, Hankey C. Keeping it off: the challenge of weight loss maintenance. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(9):681-3.
22. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(5):344-55.
23. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1):222S-5S.
24. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(145):1577-89.
25. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med* 2011;171(5):412-20.
26. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643-53.
27. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study 30-year follow-up. *Diabetes Care* 2016;39(5):686-93.
28. Athinarayanan SJ, Adams RN, Hallberg SJ, McKenzie AL, Bhanpuri NH, Campbell WW, et al. Long-term effects of a novel continuous remote care intervention including nutritional ketosis for the management of type 2 diabetes: a 2-year non-randomized clinical trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:348.
29. Bhanpuri NH, Hallberg SJ, Williams PT, McKenzie AL, Ballard KD, Campbell WW, et al. Cardiovascular disease risk factor responses to a type 2 diabetes care model including nutritional ketosis induced by sustained carbohydrate restriction at 1 year: an open label, non-randomized, controlled study. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17(1):56.
30. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet* 2018;392(10160):2180-93.
31. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;273(3):219-34.
32. Lustig RH. Fat chance. New York: Penguin Group (USA) LLC; 2012.
33. Bray GA. How bad is fructose? *Am J Clin Nutr* 2007;86(4):895-6.
34. Lustig RH, Schmidt LA, Brindis CD. Public health: the toxic truth about sugar. *Nature* 2012;482(7383):27-9.
35. van Buul VJ, Tappy L, Brouns FJ. Misconceptions about fructose-containing sugars and their role in the obesity epidemic. *Nutr Res Rev* 2014;27(1):119-3.
36. Lustig RH, Mulligan K, Noworolski SM, Tai VW, Wen MJ, Erkin-Cakmak A, et al. Isocaloric fructose restriction and metabolic improvement in children with obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24(2):453-60.
37. Williams KJ, Wu X. Imbalanced insulin action in chronic over nutrition: clinical harm, molecular mechanisms, and a way forward. *Atherosclerosis* 2016;247:225-82.
38. K Hall KD, Sacks G, Chandramohan D, Chow CC, Wang YC, Gortmaker SL, et al. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet* 2011;378(9793):826-37.
39. Walmart. Prices and nutritional content of foods [Internet]. Philadelphia: Walmart; 2014. [Accessed Nov 6, 2014]. Available from: <http://www.walmart.com>.
40. Stroebele N, Hill JO, Willich SN. Identifying the energy gap in the German population using results from representative national health surveys (1985-2002). *Public Health Nutr* 2011; 14(1):44-8.
41. Ogden CL, Fryar CD, Carroll MD, Flegal KM. Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960-2002. *Adv Data* 2004;(347):1-17.
42. Champagne CM, Han H, Bajpeyi S, Rood J, Johnson WD, Lammi-Keefe CJ, et al. Day-to-day variation in food intake and energy expenditure in healthy women: the Dietitian II Study. *J Acad Nutr Diet* 2013;113(11):1532-8.
43. Fildes A, Charlton J, Rudisill C, Littlejohns P, Prevost AT,

- Gulliford MC. Probability of an obese person attaining normal body weight: cohort study using electronic health records. *Am J Public Health* 2015;105(9):e54-9.
44. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long term persistence of hormonal adaptation to weight loss. *N Engl J Med* 2011;365(17):1597-604.
 45. Fothergill E, Guo J, Howard L, Kerns JC, Knuth ND, Brychta R, et al. Persistent metabolic adaptation 6 years after "the biggest Loser" competition. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24(8):1612-9.
 46. Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;99(1):14-23.
 47. The National Weight Control Registry (NWCRC). NWCRC facts [Internet]. Providence: NWCRC. [Accessed Dec 16, 2019]. Available from: <http://www.nwcr.ws/Research/default.htm>.
 48. Thomas JG, Bond DS, Phelan S, Hill JO, Wing RR. Weightloss maintenance for 10 years in the National Weight Control Registry. *Am J Prev Med* 2014;46(1):17-23.
 49. Soleymani T, Daniel S, Garvey WT. Weight maintenance: challenges, tools and strategies for primary care physicians. *Obes Rev* 2016;17(1):81-93.
 50. Gilis-Januszewska A, Barengo NC, Lindström J, Wojtowicz E, Acosta T, Tuomilehto J, et al. Predictors of long term weight loss maintenance in patients at high risk of type 2 diabetes participating in a lifestyle intervention program in primary health care: The DE-PLAN study. *PLoS One* 2018;13(3):e0194589.
 51. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5(1):e000354.
 52. van Wyk HJ, Davis RE, Davies JS. A critical review of low-carbohydrate diets in people with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2016;33(2):148-57.
 53. Tay J, Thompson CH, Luscombe-Marsh ND, Wycherley TP, Noakes M, Buckley JD, et al. Effects of an energy-restricted low-carbohydrate, high unsaturated fat/low saturated fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in type 2 diabetes: a 2-year randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(4):858-71.
 54. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Kuijpers T, Pijl H. Effects of low-carbohydrate- compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: a systematic review including GRADE assessments. *Am J Clin Nutr* 2018;108(2):300-31.
 55. Naude CE, Schoonees A, Senekal M, Young T, Garner P, Volmink J. Low carbohydrate versus isoenergetic balanced diets for reducing weight and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(7):e100652.
 56. Gill S, Panda S. A smartphone app reveals erratic diurnal eating patterns in humans that can be modulated for health benefits. *Cell Metab* 2015;22(5):789-98.
 57. Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, Song J, Kroeger CM, Trepanowski JF, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: a pilot study. *Nutr Healthy Aging* 2018;4(4):345-53.
 58. Antoni R, Robertson TM, Robertson MD, Johnston JD. A pilot feasibility study exploring the effects of a moderate time-restricted feeding intervention on energy intake, adiposity and metabolic physiology in free-living human subjects. *J Nutr Sci* 2018;7:E22.
 59. Hutchison AT, Regmi P, Manoogian ENC, Fleischer JG, Wittert GA, Panda S, et al. Time-restricted feeding improves glucose tolerance in men at risk for type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Obesity (Silver Spring)* 2019;27(5):724-32.
 60. Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A, Lo H, Fakhouri S, Shoghi A, et al. Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome. *Cell Metab* 2019 Dec 2. [Epub ahead of print]
 61. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab* 2018;27(6):1212-21.e3.
 62. Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, De Brún C, Waller G, et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *JBIC Database System Rev Implement Rep* 2018;16(2):507-47.
 63. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RS, Balise RR, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z weight loss study: a randomized trial. *JAMA* 2007;297(9):969-77.
 64. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, Wu P, Najj F, Siemieniuk RA, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA* 2014;312(9):923-33.
 65. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, et al. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319(7):667-79.
 66. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017;390(10107):2050-62.
 67. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018;3(9):e419-28.
 68. Huang X, Zhang S, Zhou H, Du Z, Liao X. U-shaped relationship between carbohydrate intake proportion and incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(9):4.
 69. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019;393(10170):434-45.
 70. Purcell K, Sumithran P, Prendergast LA, Bouniui CJ, Delbridge E, Proietto J. The effect of rate of weight loss on long-term weight management: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(12):954-62.
 71. Nackers LM, Ross KM, Perri MG. The association between rate of initial weight loss and long-term success in obesity treatment: does slow and steady win the race? *Int J Behav Med* 2010;17(3):161-7.
 72. Unick JL, Neiberg RH, Hogan PE, Cheskin LJ, Dutton GR,

- Jeffery R, et al. Weight change in the first 2 months of a lifestyle intervention predicts weight changes 8 years later. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23(7):1353-6.
73. Sievert K, Hussain SM, Page MJ, Wang Y, Hughes HJ, Malek M, et al. Effect of breakfast on weight and energy intake: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2019;364:l42.
 74. Yang Y. Evidence based exercise to control weight. *J Korean Med Assoc* 2017;60(10):806-16.
 75. McClernon FJ, Yancy WS Jr, Eberstein JA, Atkins RC, Westman EC. The effects of a low-carbohydrate ketogenic diet and a low-fat diet on mood, hunger, and other self-reported symptoms. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(1):182-7.
 76. Hendricks EJ, Rothman RB, Greenway FL. How physician obesity specialists use drugs to treat obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17(9):1730-5.
 77. Thomas CE, Mauer EA, Shukla AP, Rathi S, Aronne LJ. Low adoption of weight loss medications: A comparison of prescribing patterns of antiobesity pharmacotherapies and SGLT2s. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24(9):1955-61.
 78. Novo Nordisk. Novo Nordisk Annual Report 2018. Bagsværd: Novo Nordisk; 2019.
 79. Lee SJ. Serious Abuse of Psychotropic Anti-Obesity Drugs; Suspect of over-prescription by doctor [Internet]. Seoul: MedicalTimes; 2013. [Accessed MON DAY, YEAR]. Available from: <http://www.medicaltimes.com/Users/News/NewsView.html?ID=1085905>.
 80. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet* 2018; 392(10148):637-49.
 81. Mancini MC, de Melo ME. The burden of obesity in the current world and the new treatments available: focus on liraglutide 3.0 mg. *Diabetol Metab Syndr* 2017;9:44.
 82. Munro JF, MacCuish AC, Wilson EM, Duncan LJ. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *Br Med J* 1968;1(5588):352-4.
 83. Aronne LJ, Wadden TA, Peterson C, Winslow D, Odeh S, Gadde KM. Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(11):2163-71.
 84. Garvey WT, Ryan DH, Bohannon NJ, Kushner RF, Rueger M, Dvorak RV, et al. Weight-loss therapy in type 2 diabetes: effects of phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care* 2014;37(12):3309-16.
 85. Hollander P, Bays HE, Rosenstock J, Frustaci ME, Fung A, Vercruyse F, et al. Coadministration of canagliflozin and phentermine for weight management in overweight and obese individuals without diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2017;40(5):632-9.
 86. Smith SR, Garvey WT, Greenway FL, Zhou S, Fain R, Pilson R, et al. Coadministration of lorcaserin and phentermine for weight management: a 12-week, randomized, pilot safety study. *Obesity (Silver Spring)* 2017;25(5):857-65.
 87. Moldovan CP, Weldon AJ, Daher NS, Schneider LE, Bellinger DL, Berk LS, et al. Effects of a meal replacement system alone or in combination with phentermine on weight loss and food cravings. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24(11):2344-50.
 88. Lewis KH, Fischer H, Ard J, Barton L, Bessesen DH, Daley MF, et al. Safety and effectiveness of longer-term phentermine use: clinical outcomes from an electronic health record cohort. *Obesity (Silver Spring)* 2019;27(4):591-602.
 89. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of anti-obesity medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review. *BMC Med* 2016;14(1):191.
 90. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000; 20(3):270-9.
 91. 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(1):155-61.
 92. Patel DK, Stanford FC. Safety and tolerability of new-generation anti-obesity medications: a narrative review. *Postgrad Med* 2018;130(2):173-82.
 93. Weir MA, Beyea MM, Gomes T, Juurlink DN, Mamdani M, Blake PG, et al. Orlistat and acute kidney injury: an analysis of 953 patients. *Arch Intern Med* 2011;171(7):703-4.
 94. Kopelman P, Groot Gde H, Rissanen A, Rossner S, Toubro S, Palmer R, et al. Weight loss, HbA1c reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics: comparison with orlistat (Xenical). *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(1):108-15.
 95. Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, Inzucchi SE, Kuder J, Im K, et al. Cardiovascular safety of Lorcaserin in overweight or obese patients. *N Engl J Med* 2018;379(12):1107-17.
 96. Bohula EA, Scirica BM, Fanola C, Inzucchi SE, Keech A, McGuire DK, et al. Design and rationale for the cardiovascular and metabolic effects of lorcaserin in overweight and obese patients-thrombolysis in myocardial infarction 61 (CAMELLIA-TIMI 61) trial. *Am Heart J* 2018;202:39-48.
 97. Farr OM, Upadhyay J, Gavrieli A, Camp M, Spyrou N, Kaye H, et al. Lorcaserin administration decreases activation of brain centers in response to food cues and these emotion- and salience-related changes correlate with weight loss effects: a 4-week-long randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Diabetes* 2016;65(10):2943-53.
 98. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiens ML, Najarian T, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(2):330-42.
 99. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiens 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 randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377(9774):1341-52.
 100. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, et al. 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(2):297-308.
 101. Winslow DH, Bowden CH, DiDonato KP, McCullough PA. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an

- oral, extended-release formulation of phentermine/topiramate for the treatment of obstructive sleep apnea in obese adults. *Sleep* 2012;35(11):1529-39.
102. Guerdjikova AI, Williams S, Blom TJ, Mori N, McElroy SL. Combination phentermine-topiramate extended release for the treatment of binge eating disorder: an open-label, Prospective Study. *Innov Clin Neurosci* 2018;15(5-6):17-21.
 103. Ritchey ME, Harding A, Hunter S, Peterson C, Sager PT, Kowey PR, et al. Cardiovascular safety during and after use of phentermine and topiramate. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(2):513-22.
 104. Ard JD, Beavers DP, Hale E, Miller G, McNatt S, Fernandez A. Use of phentermine-topiramate extended release in combination with sleeve gastrectomy in patients with BMI 50 kg/m² or more. *Surg Obes Relat Dis* 2019;15(7):1039-43.
 105. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krepf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373(1): 11-22.
 106. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. 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(11):1443-51.
 107. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314(7):687-99.
 108. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)* 2016;40(8):1310-9.
 109. Hegedüs L, Sherman SI, Tuttle RM, von Scholten BJ, Rasmussen S, Karsbøl JD, et al. No evidence of increase in calcitonin concentrations or development of C-cell malignancy in response to Liraglutide for up to 5 years in the LEADER trial. *Diabetes Care* 2018;41(3):620-2.
 110. Fujioka K, O'Neil PM, Davies M, Greenway F, C W Lau D, Claudius B, et al. Early weight loss with liraglutide 3.0 mg predicts 1-year weight loss and is associated with improvements in clinical markers. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24(11):2278-88.
 111. Iepsen EW, Lundgren J, Dirksen C, Jensen JE, Pedersen O, Hansen T, et al. Treatment with a GLP-1 receptor agonist diminishes the decrease in free plasma leptin during maintenance of weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2015;39(5):834-41.
 112. de Boer SA, Lefrandt JD, Petersen JF, Boersma HH, Mulder DJ, Hoogenberg K. The effects of GLP-1 analogues in obese, insulin-using type 2 diabetes in relation to eating behaviour. *Int J Clin Pharm* 2016;38(1):144-51.
 113. Sharma A, Ambrosy AP, DeVore AD, Margulies KB, McNulty SE, Mentz RJ, et al. Liraglutide and weight loss among patients with advanced heart failure and a reduced ejection fraction: Insights from the FIGHT trial. *ESC Heart Fail* 2018;5(6): 1035-43.
 114. Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, Jespersen HR, Jakobsen MI, Svensson CK, et al. Effect of liraglutide treatment on pre-diabetes and overweight or obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74(7):719-28.
 115. Simonds SE, Pryor JT, Koegler FH, Buch-Rasmussen AS, Kelly LE, Grove KL, et al. Determining the effects of combined liraglutide and phentermine on metabolic parameters, blood pressure and heart rate in lean and obese male mice. *Diabetes* 2019;68(4):683-95.
 116. Dunn E. A retrospective comparative analysis on the effectiveness of pharmacologic weight loss [dissertation]. Lexington: University of Kentucky College of Nursing; 2018. English.
 117. Greig SL, Keating GM. Naltrexone ER/bupropion ER: a review in obesity management. *Drugs* 2015;75(11):1269-80.
 118. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. 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(9741):595-605.
 119. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(5):935-43.
 120. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(12):4022-9.
 121. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19(1):110-20.
 122. Srivastava G, Apovian C. Future pharmacotherapy for obesity: new anti-obesity drugs on the horizon. *Curr Obes Rep* 2018;7(2):147-61.
 123. Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL, et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab* 2013;18(3):333-40.
 124. Azegami T, uki Y, Sawada S, Mejima M, Ishige K, Akiyoshi K, et al. Nanogel-based nasal ghrelin vaccine prevents obesity. *Mucosal Immunol* 2017;10(5):1351-60.
 125. Huo L, Lyons J, Magliano DJ. Infectious and environmental influences on the obesity epidemic. *Curr Obes Rep* 2016;5(3): 375-82.
 126. Hendricks EJ. Off-label drugs for weight management. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10:223-34.