

올바른 비만 약물치료

아주대학교 의과대학 내과학교실

이 관 우

서 론

“비만한 사람은 너무 많이 먹고, 운동을 제대로 하지 않기 때문이다”라고 많은 사람들이 쉽게 말한다. 그러나 이것은 매우 극단적으로 단순화한 설명이다.

비만이나 과체중은 수많은 요소들이 매우 복잡한 상호관계를 통하여 발생된다. 즉 이러한 요소들로는 사회, 문화적 배경을 포함한 개인의 생활 습관(life style)이나 식사의 질(영양가)과 식사의 양, 횡수를 포함한 식사 간격, 그리고 운동과 유전적 요인, 호르몬, 대사, 식습관 등이다. 또한 비만은 염증상태(inflammatory state)이며, 이것이 인슐린 저항성에 기여한다는 연구들도 있다. 저자도 당뇨병 환자에서 정상인에 비하여 염증관련인자가 높이 상승되어 있음을 보고한 바 있으며(표 1), 비만한 사람에서 체중감소시에는 염증관련인자가 현저히 감소함을 연구 결과 확인한 바 있다(표 2, 표 3).

많은 연구의 결론에서 강조되는 바, 비만의 치료에서는 생활습관의 개선이 가장 중요하고 시급한 문제이다. 본고에서는 비만치료에서의 생활습관의 개선 및 올바른 약물치료를 기술하고자 한다.

생활습관의 개선

비만한 환자에서 무엇보다도 중요한 것은 체중감량 식사

의 처방일 것이다. 그러나 무엇보다도 중요하고 따라서 간과해서는 안되는 것은 무조건적인 열량의 감량이 아닌 균형식을 통한 적절한 열량의 섭취이며, 환자마다 특성을 고려한 개별화된 식사 처방이 중요하다.

또한 체중 감량을 위한 일반적이며 필수적인 비만 치료법으로는 식요법과 함께 운동요법, 행동요법, 약물요법, 수술요법 등이 있다. 비만 치료에 성공하기 위해서는 의사와 영양사, 간호사, 운동처방사 등으로 구성된 다학제팀에 의한 체중감소 노력 감소된 체중을 유지하기 위한 지속적이며 기저 프로그램이 확립된 노력이 바람직하다. 비만 치료를 시작하게 전에 환자의 정신적, 사회적 기능, 비만에 대한 인지도 및 치료에 대한 욕구 등을 파악하고, 주위환경에 대한 평가를 하여, 환자 개개인마다 적절한 치료를 하는 것이 필요하다. 보고에 의하면 10% 정도의 체중감량만으로도 비만과 관련된 여러 가지 질환에 의한 합병증을 크게 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있으므로, 체중의 5-10%정도만이라도 감량시켜서 이렇게 감소된 체중을 장기간 유지시킬수 있도록 하는 것이 바람직하다. 일반적으로는 이상적인 체중을 유지하기 위하여는 대략 하루 500 칼로리의 감량이 적절하다.

저자들의 연구에 따르면 BMI > 30이상이거나, BMI >27이면서 심혈관위험인자가 한 개있는 78명의 비만군에서 3개월간 하루 500 칼로리의 감량과 비만 치료제 복용으로 평

Table 1. Plasma MMP-2, MMP-9, TIMP-1, VCAM-1, ICAM-1, and hs-CRP concentrations in diabetic and control groups

	Type-2 diabetic patients (n=80)	Control subjects (n=80)
MMP-2 (ng/mL)	1239.6±309.0*	1137.5±299.2
MMP-9 (ng/mL)	49.8±46.2	55.0±40.0
TIMP-1 (ng/mL)	362.1±187.7*	172.5±184.1
VCAM-1 (ng/mL)	463.8±146.7	545.1±193.2
ICAM-1 (ng/mL)	309.7±83.4	297.8±95.4
hs-CRP (mg/L)	1.5±1.3*	0.7±0.7

*p<0.05.

Seung Won Lee, Kwan-Woo Lee et al., Diabetes and Clinical Practice 69(2):175-179, 2005

Table 2. Clinical characteristics of the study population and changes in anthropometric parameters and lipid profiles after 12 weeks

	Baseline	After 12 weeks	p-value
N	78	78	
Sex (male:female)	37:41		
Age (years)	38.5±11.8		<0.001
Weight (kg)	87.9±15.4	81.7±16.2	<0.001
BMI (kg/m ²)	32.2±3.5	29.9±4.0	<0.001
Waist circumference (cm)	100.6±9.8	95.2±13.9	<0.001
Hip circumference (cm)	107.9±6.9	104.1±7.3	0.038
WHR	0.93±0.05	0.91±0.10	<0.001
Total body fat (%)	39.2±8.2	35.5±8.0	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	196.5±34.9	185.5 ±36.0	0.007
Triglyceride (mg/dL)	166.5±109.9	135.9±93.4	0.664
HDL-cholesterol (mg/dL)	45.3±9.9	45.7±10.6	0.364
LDL-cholesterol (mg/dL)	120.5±31.5	116.2±49.3	

Sun-Hye Jung, Kwan-Woo Lee, et. al.. Journal of Nutritional Biochemistry. 19(6);371-375, 2008

Table 3. Changes in biologic parameters after 12 weeks

	Baseline	After 12 weeks	p-value
TNF-α (pg/mL)	2.94±0.90	2.48±0.68	<0.001
IL-6 (pg/mL)	2.50±0.81	2.20±0.86	0.001
Resistin (ng/mL)	3.95±1.02	3.45±0.93	<0.001
Leptin (ng/mL)	12.20±3.22	10.84±3.07	<0.001
Adiponectin (ug/mL)	11.96±3.65	12.47±3.92	0.001
IL-10 (pg/mL)	12.02±4.44	13.50±5.49	0.041

Sun-Hye Jung, Kwan-Woo Lee, et. al.. Journal of Nutritional Biochemistry, 19(6);371-375, 2008

균 6.2kg의 체중감량이 이루어졌다. 또한 체중감량은 인슐린저항성을 일으키는 물질인 TNF-α, resistin, leptin의 감소를 초래했을 뿐만아니라, 인슐린저항성을 개선시키는 adiponectin과 IL-10의 상승을 초래하여, 비만인에서 체중감소가 adipocytokine의 감소를 초래하고 이는 인슐린저항성의 개선을 가져옴을 확인하였다(표 2, 3).

또한 비만과 당뇨병과의 연관성에 대한 연구가 매우 활발하게 이루어졌는데, 내당능 장애를 가진 사람들에서 철저한 생활습관조절이 제2형 당뇨병으로의 진행을 막을 수 있다는 많은 긍정적 보고들이 있다. 대표적인 연구로 Diabetes Prevention Program (DPP) lifestyle intervention이 있다. DPP 연구는 생활습관 교정과 메트포르민 투여에 의한 제2형 당뇨병의 1차 예방 프로그램으로 27개 병원에서 25세 이상의 당내인성 장애(Impaired glucose tolerance) 환자 3819명을 대상으로 3군으로 분류하여 추적 관찰한 연구이다. 1군은

intensive lifestyle modification 군이고(n=1079), 2군은 metformin 투여군(n=1073), 3군은 placebo군이다 (n=1082). 매년 공복혈당, 경구 당부하검사를 시행하여 7%의 체중감량과 주당 150분 이상의 운동을 목표로 하는 생활습관 조절 중재 시 당뇨병의 발생이 대조군과 비교해서 58% 감소하는 것을 볼 수 있었다

역시 Finland와 중국에서 시행된 연구에서도 생활습관조절은 당뇨병으로의 진행을 유의하게 감소시켰다. Finland에서 시행된 연구는 522 명의 내당능 장애 환자를 대조군과 생활습관 개선군으로 나누어 평균 3.2년 추적관찰 결과 대조군에 비해 생활습관 개선군에서 당뇨병의 발생이 58% 감소하였다. 중국에서 시행된 연구에서도 577명의 내당능 장애 환자를 대조군과 치료군(식사요법, 운동, 식사요법+ 운동)으로 나누어 6년간 추적 관찰한 결과 대조군에 비해 치료군에서 각각 31%, 46%, 42%의 당뇨병 발생이 감소하였다.

약물치료의 기본 원칙

대한 비만학회에서 권장하고 있는, 비만의 약물 치료 원칙은 다음과 같다.

1) 비만에서의 약물 치료는 비만으로 인한 심혈관 및 건강상의 문제로 체중 감량이 필요한 경우에만 적용되어야 하며 미용을 목적으로 사용되어서는 안 된다.

2) 다른 만성 질환과 마찬가지로 단기간의 약물 치료는 매우 효과적이거나 지속적인 효과를 얻기 위해서는 장기간의 약물치료가 필요하다.

3) 비만 치료를 위해 식사 조절, 운동 등의 비약물 치료를 한 뒤 3~6개월 후에도 기존 체중의 10%이상 감소되지 않으면 약물 치료를 시작한다.

4) 비만 약물 치료는 장기적으로 안정성과 유효성이 확립된 것으로 시작한다.

5) 비만 치료는 표준 체중을 목표로 하는 것이 아니라 기존 체중의 5~10% 정도만을 감소하여도 건강상의 이득이 있음을 환자에게 주지시켜야 한다.

6) 약물 치료는 비약물 치료를 대신할 수 없으며 생활 습관 교정을 시행하면서 보조적으로 시행하여야 한다.

7) 비만 치료에 사용되는 약물 중에는 적응증 이외의 투여가 매우 흔하며 이에 대한 충분한 지식과 철저한 모니터링이 필요하다.

8) 비만 약물 치료는 반드시 의학적 감시 하에서 이루어져야 한다.

9) 비만에서의 약물 치료는 비만의 장기적 관리의 한 부분으로 이해되어야 하며 약물 치료의 이득과 비만의 위험성을 잘 저울질하여 개개인의 건강 상태에 따라 신중하게 사용되어야 한다.

10) 어떠한 약제를 사용하였던지 3개월 내에 5~10%의 체중 감량이 없거나 동반 질환의 개선 효과가 보이지 않으면 더 이상 같은 약제를 지속하여서는 안 되고 약제 변경을 고려하여야 한다.

11) 약물 치료는 모든 환자에서 효과가 동등하게 나타나는 것이 아니며 약물 치료 시작 4주후에도 2 kg이상 감소되지 않으면 약물 순응도를 확인하고 식사요법 및 운동요법의 재확인 및 교육, 약제의 용량 조절 등이 필요하다.

12) 약물 치료 시작 후 부작용에 대한 관찰은 지속적으로 이루어져야한다.

13) 여러 약제에 대한 병합 요법은 아직 연구가 충분히 이루어지지 않았으며 단일 요법과 비교 시 체중감량 효과는

비슷하지만 부작용은 많이 발생하는 것으로 보고되고 있다.

14) 비만 치료제는 비만을 완치하는 약이 아니며 체중에 대한 조절 및 관리의 개념으로 접근하여야 한다.

15) 비만 치료제는 장기적인 사용이 필요하므로 약제의 작용, 용량 및 부작용에 대한 정확한 지식을 갖고 사용하는 것이 필요하다.

실제적인 약물치료

체중감량을 목적으로 하는 약물요법은 식사요법과 운동요법의 보조치료로 이용할수 있다. 미국 식품의약청에서 3개월 이상의 치료 가능한 약제로 허가한 약은 1997년 시부트라민(Sibutramine)과, 1999년 올리스타트(Olistat)이다. 약물 치료의 적응증은 식사, 운동 및 생활 습관의 변화를 통하여 체중감량을 시작하여, 6개월 간 원래 체중의 10% 이하 또는 1주에 0.5kg의 체중 감량이 없을 경우 약물 요법을 고려하게 된다. 또한 체질량지수가 30 kg/m²이상인 경우, 혹은 27 kg/m²이상인면서 심혈관계 합병증(고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증)이나 수면중 무호흡증이 동반된 경우에 시도한다. 아시아태평양 비만 치료지침은 약간 달라서 체질량지수가 25 kg/m²이상인 경우, 혹은 23kg/m²이상인면서 위와 같은 합병증이 동반된 경우에 고려한다. 우리나라에서 장기간 사용의 비만치료제로 승인 받은 약제는 시부트라민이다. 또한 3개월 미만의 사용으로 승인받은 것으로는 아드레날린성 약제, 세로토닌성 약제등이 있으며, bupropion, zonisamide, topiramate 같은 약제들이 현재 임상시험 중에 있다(표 4).

1. 시부트라민

시부트라민은 노르에피네프린과 세로토닌의 신경세포의 전연접부에서의 재흡수를 억제하여 음식섭취를 저하시키고, 대사를 항진시킴으로서 체중을 감소시킨다. 시부트라민 10 mg 및 15 mg으로 시행한 임상시험에서 위약군에 비하여 체중감소가 3~5 kg 더 많았다. 1년 뒤 위약군은 1.8kg의 체중 감소를 보인 반면에, 10 mg 치료군은 4.8 kg, 15 mg 치료군은 6.1 kg의 체중감소를 보였다. 또한 1년 이상 시부트라민을 투여한 연구들을 종합하여 보면 4.7~7.3%의 체중감량이 있었으며 위약 군과 비교하여 약 2~3배의 체중감량 효과가 있었다(그림 1). 용법은 일일 10~15 mg으로 1회 복용하며, 혈압 상승이나 빈맥 등이 올 수 있어서 혈압에 대한 주기적인 관찰이 필요하다. 따라서 고혈압, 울혈성 심부전, 부정맥 및 뇌졸중의 병력이 있는 환자에게는 사용하지 않는 것이 좋다. 다른 부작용으로는 구강 건조, 식욕부진, 변비, 불면

Table 4. Commonly studied pharmacologic agents for the treatment of obesity

Category	Medications	FDA Approved for Obesity Treatment
Adrenergic agents	Benzphetamine	Yes
	Diethylpropion	Yes
	Phendimetrazine	Yes
	Phentermine	Yes
Serotonergic agents	Dexfenfluramine	Yes
	Fenfluramine	Yes
	Fluoxetine	NO
Adrenergic/serotonergic agents	Sibutramine	Yes
Lipase inhibitors	Orlistat	Yes
Antidepressants	Bupropion	NO
Anticonvulsants	Zonisamide	NO
	Topiramate	NO
Cannabinoid antagonists	Rimonabant	NO

Dickerson LM, Carek, P.J. Prim Care 36:407-415, 2009

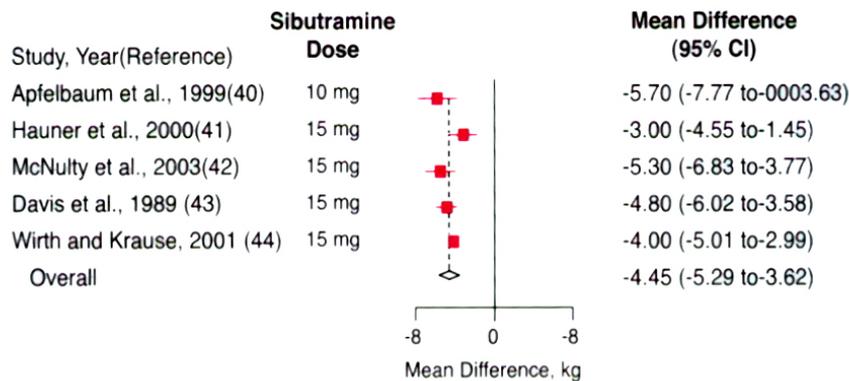


Figure 1. 시부트라민의 체중감량효과-위약 대조군과의 비교 (Source: Arch Intern Med 2004;164:994-1003)

증, 식욕항진, 현훈, 오심등이 나타날 수 있다.

2. 올리스타트

올리스타트는 위장관내 여러 리파제들의 억제제로 특히 췌장의 리파제를 억제하여 중성지방이 지방산으로 분해되어 장관 내에서 흡수되는 것을 억제한다. 올리스타트는 장관내에서 중성지방의 흡수를 30%까지 억제하기 때문에 지방제한 식사보다 더 많은 체중감량을 유도한다. 올리스타트는 흡수가 되지 않기 때문에 전신적인 부작용은 없으나 지방용해 비타민 흡수가 억제되므로 장기적으로 사용할 경우에는 지용성 비타민의 공급이 필요하다.

유럽의 연구 결과를 보면, 올리스타트 120 mg을 일일 3회 복용했을 때, 1년뒤에 위약군은 치료전에 비하여 6.1%, 치료군은 치료전에 비하여 10.2%의 체중감소를 보였고, 2년뒤에는 위약군은 3.5%, 치료군은 7.6%의 체중감소를 보였다.

미국에서의 연구는, 올리스타트 120 mg을 일일 3회 복용했을 때, 2년뒤에 위약군은 치료전에 비하여 5.8%, 치료군은 치료전에 비하여 8.8%의 체중감소를 보였다.

1년에서 2년간 투여한 연구들에서 위약군의 4.6~6.4% 체중감소에 비해 올리스타트 투여 군에서는 5.9~10.0%의 평균 체중 감량이 있었다. 또한 최근의 연구에서 당뇨병내인성 환자에서 당뇨병으로의 진행을 억제하는 효과를 갖고 있다

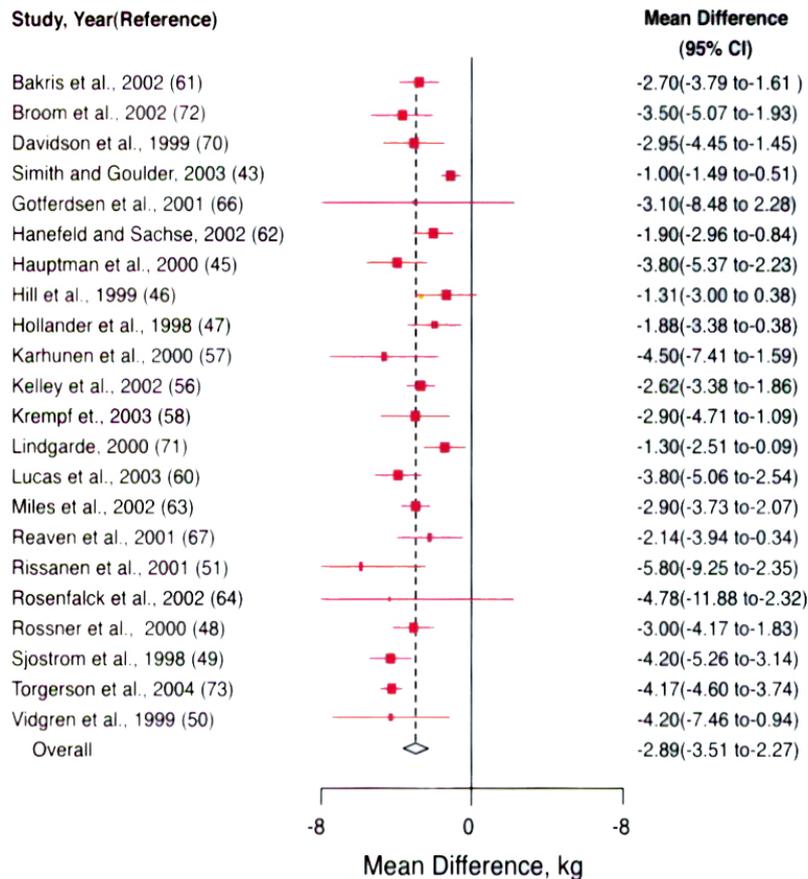


Figure 2. 올리스타트의 체중감량효과-위약 대조군과의 비교
(Source: Ann Intern Med 2005;142:532-546)

(그림 2).

올리스타트는 120 mg을 일 3회 복용하며, 식사 직후 복용하도록 한다. 올리스타트는 장기적으로 복용하더라도 체내에 축적되지 않아 전신적 부작용은 거의 없으며 97%가 대변을 통해 배설된다. 부작용으로는 기름 얼룩, 분비물을 동반한 가스 배출, 설박성 대변, 기름진 변 등이며, 시간이 지남에 따라 점차 줄어든다.

BMI가 40 kg/m² 이상의 심한 비만이거나 BMI가 35~40 kg/m²이면서 대사성 증후군의 criteria를 하나 이상 포함하는 환자 중, 체중감량식이나 비만치료약물에 반응이 없는 경우에는 대안으로 수술적 치료가 고려되기도 한다.

결론

비만은 여러 요인들이 합쳐져 있는 복합체라 할 수 있다. 무엇보다도 비만이라는 병의 근간이 되어온 개인의 생활습관의 개선이 가장 중요하고 효과적인 수단이다.

식사 조절, 운동 등의 비약물 치료를 한 뒤 3~6개월 후에도 기존 체중의 10%이상 감소되지 않으면 비만 치료에서의 약물을 치료에 사용할 수 있으나, 비만 치료약은 비만을 완치하는 것이 아니라 체중을 조절하고 유지, 관리해나가는 것으로 생각해야 한다. 비만 치료제는 장기적인 사용이 필요하므로 안정성과 유효성이 확립된 것으로 시작해야하며, 의사의 감시와 환자의 적극적 참여하에서 약제의 작용, 용량 및 부작용에 대한 정확한 지식을 갖고 사용하는 것이 반드시 필요하다.

약제의 사용과 선택은 식사, 운동, 생활요법의 치료법을 치료지침에 따라 올바르게 준수하여 시행해나가면서, 또한 환자 개인의 상황에 맞도록 수시로 조정되어야 한다.

REFERENCES

- 1) *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adult.* Bethesda, Md:

- US Public Health Service. NIH, National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998*
- 2) Yanovski SZ, Yanovski JA. *Obesity. N Engl J Med. 34:591-602, 2002*
 - 3) Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. *Role of orlistat in the treatment of obese patients with type2 diabetes: a 1-year randomized double-blind study. Diabetes Care. 21:1288-1294, 1998*
 - 4) Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. *Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. Diabetes Care. 25:1123-1128, 2002*
 - 5) Capella JF, Capella RF. *The weight reduction operation of choice: vertical banded gastroplasty of gastric bypass? Am J Surg. 171:74-79, 1996*
 - 6) Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. *Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. Circulation. 94:857-862, 1996*
 - 7) Sun-Hye Jung, Hye-Soon Park, Kyung-Soo Kim, Woong h Choi, Chul-Woo Ahn, Bom-Taeck Kim, Seon-Mee Kim, Seon-Yeong Lee, Sang-Mi Ahn, Yun-Kyung Kim, Hae-Jin Kim, Dae-Jung Kim, Kwan-Woo Lee. *Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity : increase in IL-10 after weight loss. Journal of Nutritional Biochemistry. 19(6); 371-375, 2008*
 - 8) Seung Won Lee, Kyoung Eun Song, Sung Min Ahn, Dong Sun Shin, Eun Suk Ha, Dae Jung Kim, Moon Suk Nam1 and Kwan-Woo Lee, *Alterations in peripheral blood level of TIMP-1, MMP-2 and MMP-9 in patients with type 2 diabetes, Diabetes and Clinical Practice 69(2):175-179, 2005*
 - 9) 대한비만학회. 2003 비만치료지침. 서울: 한의학; 2003
 - 10) 대한비만학회. 비만의 진단과 치료. 서울: 한의학; 2003
 - 11) Dickerson LM, Carek, P.J. *Pharmacotherapy for the Obese Patient Prim Care 36:407-415, 2009*