

증례

날트렉손/부프로피온 복합제 및 여러 기전의 약물을 이용하여 비만과 동반 대사질환을 치료한 고도비만환자

조수현

중앙대학교병원 가정의학과

Morbidly Obese Patients Treated Obesity and Metabolic Diseases Using Naltrexone/Bupropion Extended Release and Other Drugs of Various Mechanisms

Soo Hyun Cho

Department of Family Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University Hospital, Seoul, Korea

Obesity increases the risk of developing metabolic diseases such as hypertension, type 2 diabetes, hyperlipidemia, and cardiovascular diseases, as well as some cancers. To prevent the occurrence of these diseases and death, it is essential to manage obesity. Though there are several treatments for obesity, lifestyle interventions, such as diet and exercise, and drug therapy are most widely used in clinical practice. Among the anti-obesity drugs available, the weight loss effect of naltrexone/bupropion has been well-proven. We present a case study in which naltrexone/bupropion, a glucagon-like peptide-1 agonist, and a sodium-glucose transporter 2 inhibitor showed significant weight loss and improved metabolic parameters. Additionally, the management of type 2 diabetes and hypertension, which are common diseases in patients with obesity, was also included.

Keywords: Anti-obesity agents, Naltrexone-bupropion combination, Depressive disorder, Sodium-glucose transporter 2 Inhibitors, Glucagon-like peptide-1 receptor agonist

Received October 18, 2022

Revised December 3, 2022

Accepted December 6, 2022

Corresponding author

Soo Hyun Cho

Department of Family Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University Hospital, 102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea

Tel: +82-2-6299-1891

E-mail: soohu@hanmail.net

서론

비만은 고혈압¹, 제2형 당뇨병², 이상지질혈증³, 심혈관질환³, 뇌졸중⁴, 당뇨병성 합병증⁵, 골관절염⁶, 수면무호흡증, 호흡기 질환⁷ 및 자궁내막암, 유방암, 전립선암, 대장암⁸ 등 각종 질환 발생의 위험을 높인다. 이러한 질환 발생을 예방하고 관리하기 위해 비만을 치료하는 것이 중요하다. 식사요법, 운동요법, 행동요법을 포함한 적극적인 행동중재 요법은 가장 중요한 비만의 치료방법이며, 이에 더하여 최근에는 다양한 항비만약제가 개발되어 환자의 특성에 따라 개별화된 비만 약물을 선택할 수 있게 되었다.⁹

본 증례에서는 대사 질환을 동반한 비만환자에서 naltrexone/bupropion (NB, 콘트라브®)과 sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) 억제제, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 수용체 효현제를 사용하여 혈당 관리 및 체중 감량을 하였던 증례를 소개하고자 한다.

증 례

28세 남자 환자, naltrexone/bupropion (NB) 첫 사용 시, 신장 173 cm, 체중 109.2 kg, 체질량지수 36.4 kg/m²

어려서부터 비만으로 본원 소아청소년과와 비만클리닉에서 진료를 받은 과거력이 있는 환자로, 2016년 2월에 본과에 처음 내원하였다. 어려서부터 부모님의 불화로 고등학교 때 우울증 치료를 받은 적이 있었으며, 고등학교 2-3학년 때 식이요법과 한약 복용으로 1년간 55 kg까지 감량하였으나 이후 사회복무요원으로 군무를 하며 체중이 다시 증가하기 시작하였다. 본과에 내원 시, 체중 106 kg, 체질량지수 (body Mass Index, BMI) 35.4 kg/m², 허리둘레 117.6 cm 로 측정되었다. 하루 1-2개비 흡연 중이었고, 음주는 하지 않았으며, 평소 활동량이 적었다. 대한비만학회의 비만 진단 기준으로 3단계 비만에 해당하였으므로 초진 시 영양교육을 받고 식사일기 작성을 하도록 교육하였으며, 비만 약물 중에서 식욕 조절을 위한 lorcaserin (벨빅®)과 고지방식이로 인한 지방 흡수를 줄이기 위한 orlistat (제니칼®)을 함께 처방하였다. 그러나 orlistat을 복용 후 지방변으로 일상 생활의 불편감을 호소하여 기름진 음식을 먹을 때만 간헐적으로 orlistat을 복용하도록 교육하였다.

1개월 뒤인 2016년 3월 환자가 내원하였을 때, 체중은 105.1 kg, BMI 35.1 kg/m², 허리둘레 113.8 cm였다. 운동은 하지 않았고, 밀가루 음식과 가공식품의 섭취가 많았다. 당시 검사 결과 serum fasting glucose 133 mg/dl, glycated hemoglobin (HbA1c) 6.2% 로, 공복 혈당수치가 높아 체중감량을 하면서 혈액검사 추적관찰을 계획하였다.

5개월 뒤 내원 시 체중 107.2 kg, BMI 35.8 kg/m², 허리둘레 117.8 cm 로 체중이 더 증가한 상태였으며, 이후 병원에 내원하지 않다가 1년 뒤인 2017년 6월에 체중 107.3 kg, BMI 35.8 kg/m², 허리둘레 122.3 cm 로 재내원하였다. 혈압은 125/95 mmHg이었고 자가공복혈당이 200-300 mg/dl 로 높았는데, 재내원 전 회음부 농양으로 수술받을 당시에는 혈당 조절을 위해 인슐린을 사용하였다고 하였다. 환자에게 dulaglutide (트루리시티®)와 metformin을 처방하였고, dulaglutide는 0.75 mg 사용한 후 부작용이 없어 1주 뒤 1.5 mg으로 증량하였다.

재내원 1개월 뒤인 2017년 7월에도, 환자는 활동량은 거의 없는 반면 과식을 하여 체중 109.2 kg, BMI 36.4 kg/m² 로 이전보다 더 증가하였고 (Figure 1A), fasting glucose 126 mg/dl, HbA1c 8.8% 로 여전히 혈당이 높은 상태였다. 따라서 건강보험 급여 대상이 아니지만 혈당도 감소시키면서 약간의 체중 감량 효과도 기대해볼 수 있는 sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) 억제제인 dapagliflozin (포시가®)를 추가 처방하였다. 그리고 이 당시 환자의 혈압 150/97 mmHg, 맥박 102 회/min, microalbumin creatinine ratio (M/C ratio) 620 µg/mg (양성)이 체크되어, 항고혈압 약제 중 Angiotensin II receptor blocker

(ARB) 인 losartan 50 mg을 처방하였다. 체중 감량을 위해서는 환자의 우울증 치료를 받았던 과거력과 탄수화물 섭취 과다 및 폭식 경향을 고려하여 항비만약제 중 naltrexone/bupropion (NB)을 아침 1정에서 시작하여 1주 뒤 아침, 저녁 1정씩으로 증량하여 사용해 보기로 하였다.

재내원 3개월 뒤 serum fasting glucose 96 mg/dl, HbA1c 5.7%까지 감소하였고, 혈압 110/78 mmHg, 체중 99.7 kg, BMI 33.3 kg/m², 허리둘레 112 cm 로 NB 복용 전보다 체중이 8%이상 감소하였고, 환자는 몸이 가볍게 느껴진다고 하며 운동을 시작하기로 하였다. 그러나 식욕 억제 효과가 감소하였다고 하여 1주일 간격으로 NB를 1정씩 증량하여 아침, 저녁 2정씩 최대 복용 용량을 유지하였다. 환자는 하루 1시간 반씩 주 3회의 빈도로 복식을 하였고 야식은 먹지 않으나 한 끼의 식사량이 많아졌다고 하였다. 이후 지속적으로 혈당 조절이 잘 되어 dapagliflozin을 중단하였다.

재내원 9개월 뒤인 2018년 4월, 혈압 120/80 mmHg, 체중 92 kg, BMI 30.9 kg/m², 허리둘레 107 cm, serum fasting glucose 79 mg/dl 이었고, 혈당 조절이 잘 되고 가끔 저혈당 증상을 호소하여 추가적으로 metformin 복용을 중단하였으며, dulaglutide 1.5 mg 단독 약제로 당뇨병을 조절하게 되었다. 이후 복식을 지속적으로 하며 우울증 증상이 호전되어 금연을 시작하였다.

재내원 11개월 뒤인 2018년 6월, 혈압 120/75 mmHg, serum fasting glucose 75 mg/dl, HbA1c 4.7%, M/C ratio 음성, 체중 85.5 kg, BMI 28.5 kg/m², 허리둘레 98.1 cm 로 dulaglutide 도 중단하였다(Figure 1B).

재내원 17개월 뒤인 2018년 12월, 혈압 105/80 mmHg, serum fasting glucose 98 mg/dl, HbA1c 5.1%, M/C ratio 음성, aspartate transaminase (AST) 18 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 16 IU/L, gamma glutamyl transferase (γ-GT) 22 IU/L, total cholesterol 169 mg/dl, triglyceride 101 mg/dl, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol 48 mg/dl, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol 100 mg/dl, 체중 77 kg, BMI 25.7 kg/m², 허리둘레 89.2 cm 로 항고혈압 약제를 중단하였고 한 달 후 NB도 중단하였다(Figure 1C).

본 환자는 2019년 2월부터 직장 일을 시작하면서 운동을 잘 하지 못하게 되었고 우울 증상을 호소하였다. 이후 체중은 증가와 감소를 반복하였고, 2019년 10월에는 serum fasting glucose 96 mg/dl, HbA1c 4.8%, 혈압 138/80 mmHg, 체중 83.2 kg, BMI 27.7 kg/m², 허리둘레 97.6 cm이었다. 그 후 2020년 7월에서 2021년 5월까지 정신건강의학과에서 우울증 치료를 받으면서 fluoxetine 20 mg과 trazodone 25 mg을 복용하였다. 또한 2021년 2월부터 코로나바이러스 감염증(COVID-19)의 대유행으로 운동을 하지 못하게 되며 다시 체중이 증가하였으나, 환자가 스스로 식욕을 조절하기 위하여 비만 약물 처방 없이 주기

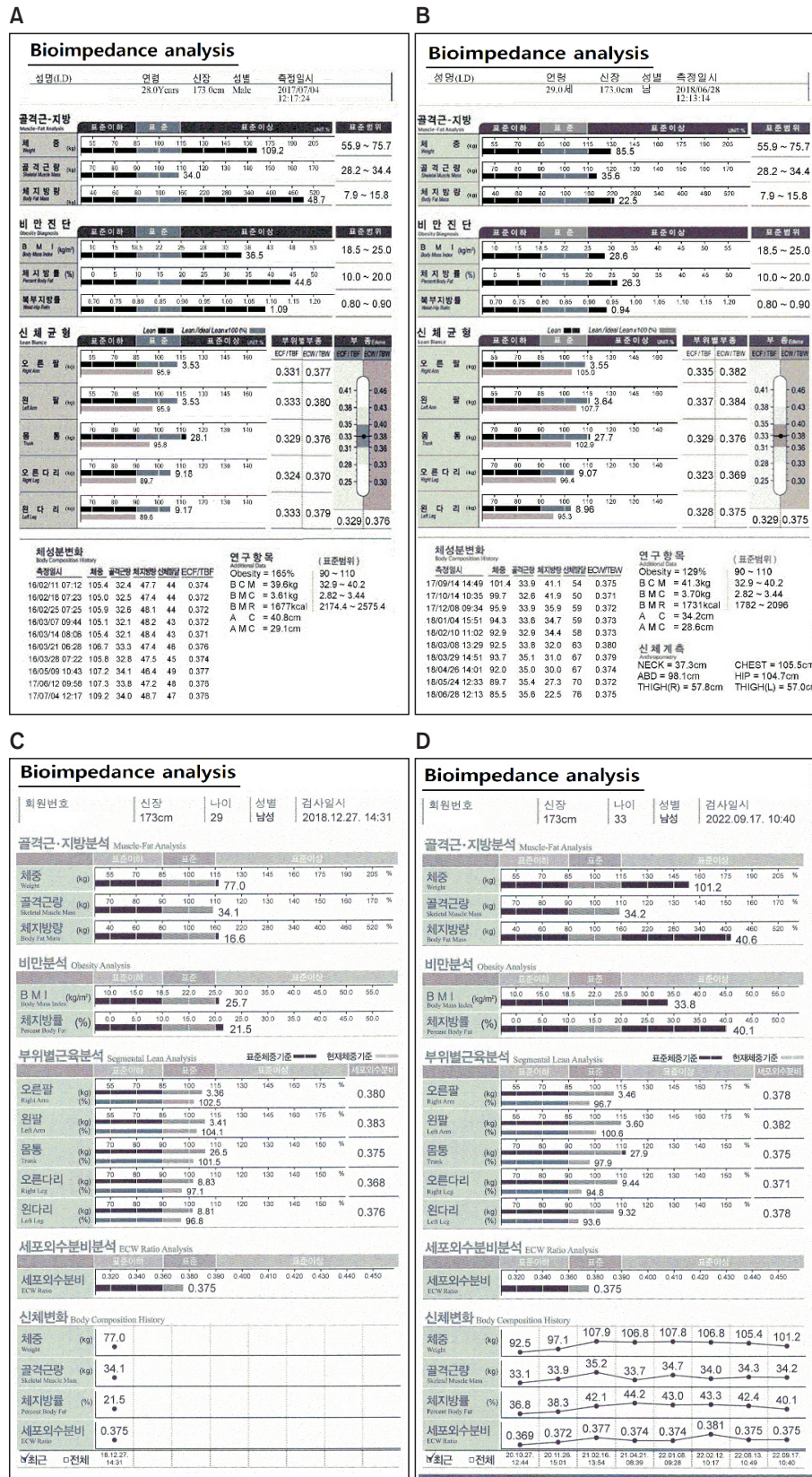


Fig. 1. Bioelectrical impedance analysis of a 28-year-old male patient being treated with naltrexone/bupropion. (A) Baseline, (B) 11 months after treatment, (C) 17 months after treatment, (D) 4 months into re-treatment.

적인 추적 관찰을 계획하였다. 그러나 환자는 2021년 5월부터 2022년 1월까지 이사, 이직 및 COVID-19 감염으로 내원하지 못하였다.

2022년 2월 다시 내원하였을 때, serum fasting glucose 106 mg/dl, HbA1c 5.8%, M/C ratio 음성, AST 33 IU/L, ALT 35 IU/L, γ -GT 107 IU/L, total cholesterol 222 mg/dl, triglyceride 54 mg/dl, HDL cholesterol 53 mg/dl, LDL cholesterol 158 mg/dl, 혈압 145/95 mmHg, 체중 106.8 kg, BMI 35.6 kg/m², 허리둘레 119.8 cm 로 체크되어 dulaglutide 1.5 mg과 최대 용량의 NB를 다시 처방하였으며, 고혈압과 이상지질혈증 치료를 위해 losartan 50 mg과 rosuvastatin 5 mg을 처방하였다. 환자는 복상을 다시 시작하였고, 2022년 9월 현재 체중 101.2 kg, BMI 33.8 kg/m², 허리둘레 114.2 cm 로 체중 감량 중에 있다(Figure 1D).

고 찰

본 증례는 6년 이상의 장기간 증례로서, 소아청소년 비만, 올리스타트의 복용 방법, 당뇨병 전단계에서 당뇨병으로의 이행, GLP-1 수용체 효현제와 SGLT2 억제제의 병용 요법, GLP-1 수용체 효현제와 날트렉손/부프로피온 복합제의 병용 요법, 기분 장애와 비만이 함께 동반된 환자에서의 비만 약물 요법, 그리고 COVID-19과 비만 등 여러 고찰점이 포함된 매우 복합적인 증례이다. 이 증례의 시사하는 바 중, 본 고찰에서는 GLP-1 수용체 효현제 및 SGLT2 억제제의 병용 요법과 기분 장애 및 비만이 함께 동반된 환자에서의 날트렉손/부프로피온 복합제의 사용에 대해 심도 있게 살펴보고자 한다.

1. GLP-1 수용체 효현제와 SGLT2 억제제의 병용 요법

지난 십여 년 사이에 GLP-1 수용체 효현제와 SGLT2 억제제가 새롭게 당뇨병 임상 현장에 도입이 되었다. 기존의 다른 당뇨병 치료제들에 비해 이들 약제는, 저혈당 발생이 적고, 체중이 줄어들며, 심혈관 질환 개선에 도움이 된다는 특징이 있다. 이들 두 약제는 몇 가지 장점을 공유하는 반면, 혈당을 낮추고 당뇨병 합병증을 개선시키는 기전은 다르다. 2형 당뇨병 치료의 최근의 권고 사항은, 2형 당뇨병의 병태생리가 복잡하고 환자마다 혈당이 높은 원인과 합병증 상황이 다른 점을 고려하여, 초기부터 다른 기전의 약제를 병용하고 환자의 합병증 등을 고려한 환자 중심형 치료를 하라는 것이다. 비만한 2형 당뇨병 환자의 경우, 서로 다른 기전으로 체중을 감량하고 혈당을 개선시키는 GLP-1 수용체 효현제와 SGLT2 억제제를 병용하는 방법이 이론적으로 타당한 치료법이다. 하지만 2022년 한국의 상황은 이들 두 약제의 병용 요법은 건강보험 급여 대상이 아닌 것은 물론, 미국 등의 경우와는 달리 엄밀히 말하면 허가 외 사항이다. 이러한 이유는 이들 약제의 가격적인 부분과 이들의

병용 요법에 대한 대규모 전향적 임상 연구 결과가 부족하다는 것이다.

GLP-1 수용체 효현제와 SGLT2 억제제의 병용 요법에 대한 무작위 대조 연구로는 다음의 네가지 연구가 있다. Exenatide와 dapagliflozin을 병용 투여한 DURATION-8 연구,¹⁰ dulaglutide와 SGLT2 억제제를 병용 투여한 AWARD-10 연구,¹¹ 그리고 semaglutide와 SGLT2 억제제를 병용 투여한 SUSTAIN-9연구,¹² liraglutide와 SGLT2 억제제를 병용 투여한 LIRA-ADD2SGLT2i 연구¹³가 그들이다. 이들에 따르면 GLP-1 수용체 효현제와 SGLT2 억제제의 병용 요법은 Table 1에서 볼 수 있듯이 SGLT2 억제제 단일 요법에 비해 혈당 개선 효과와 체중 감량 성적이 우수하다.

GLP-1 수용체 효현제와 SGLT2 억제제 병용 요법이 기존에 사용하던 비만 치료 약제들에 비해 우월한 체중 감량 성적을 보이는 것은 아니다. 하지만, 이들의 병용 요법은 비만을 가지고 있는 2형 당뇨병 환자에서 혈당 개선 효과가 우수하며, 두가지 약제 중 하나를 전액본인부담으로 사용한다 하더라도 비용의 측면에서 환자에게 유리한 점이 있다. 비만 치료 약제의 경우 출고가 자체도 높지만, 비만 약물 치료가 비급여에 해당하기 때문에 전액본인부담과는 달리 구입처마다 약제 구매 가격이 다르다는 문제가 있다. 혈당 개선 효과와 환자가 부담할 비용의 측면을 고려한다면, 혈당이 잘 조절되지 않는 비만 환자에게 GLP-1 수용체 효현제와 SGLT2 억제제 병용 요법은 현실적인 대안임을 고려하여, 이 병용 요법이 인정되지 않는 현실에 대한 제도 개선이 필요하다.

2. 기분 장애 및 비만이 함께 동반된 환자에서 날트렉손/부프로피온 복합제(NB)의 사용

조현병, 주요우울장애, 양극성 장애 등을 지칭하는 중증정신질환에서 비만의 유병률이 높은 것은 여러 연구를 볼 때 확실하다. 2009년에 유럽의 관련 학회들이 발표한 position statement에서는 일반인에 대비한 비만의 비교 위험도가 조현병 환자에서 1.5-2배, 양극성장애 환자에서 1-2배라고 하였고,¹⁴ 2021년의 한 메타 분석에서는 중증정신질환자에서 비만의 비교 위험도가 3.04배라고 보고하였다.¹⁵ 비만과 우울증은 서로의 위험을 높이는데, 비만에서의 우울증 발생의 오즈비는 1.55, 우울증에서의 비만 발생의 오즈비는 1.58이다.¹⁶ 우리나라도 비슷한 형편인데, 우리나라의 성인 비만율은 지난 10여 년 간 꾸준히 늘어나서 2019년의 성인 비만율은 36.3%인 반면,¹⁷ 경기도 소재 11개 정신건강복지센터에 등록된 만 19세 이상의 만성정신질환자를 대상으로 한 연구에서 비만 유병률을 47.7%로 보고하였다.¹⁸ 따라서, 중증정신질환 환자에서의 비만 진행 및 그에 따른 합병증 발생에 대해 면밀히 관찰하고 조기에 개입하도록 해야 한다.

NB의 사용은 환자의 감정에 악영향을 주지 않는다. 감정에 대한 NB의 영향은 NB를 이용한 4개의 대규모 3상 임상연구인 COR 시리즈에

Table 1. Randomized, placebo-controlled clinical trials with combination of GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor in type 2 diabetes

Study name	Duration	GLP-1RA ^a	SGLT2 ^b	Other anti-diabetes	Additional change of HbA1c (%) compared to		Additional change of body weight (kg) compared to	
					SGLT2i only	GLP-1RA only	SGLT2i only	GLP-1RA only
DURATION-8 AWARD-10	28 weeks	Exenatide 2 mg qwk	dapagliflozin 10 mg qd	metformin	-0.6 [-0.8, -0.3]	-0.4 [-0.6, -0.1]	-1.33 [-2.12, -0.55]	-2.00 [-2.79, -1.20]
	24 weeks	Dulaglutide 0.75 mg qwk Dulaglutide 1.5 mg qwk		± metformin ± metformin	-0.66 [-1.84, -1.49] -0.79 [-0.97, -0.61]		-0.5 [-1.3, 0.4] -0.9 [-1.8, -0.1]	
SUSTAIN-9	8 weeks of dose escalation	Semaglutide 1.0 mg qwk		± metformin	-1.42 [-1.61, -1.24]		-3.81 [-4.70, -2.93]	
	22 weeks of maintenance			± sulfonylurea				
LIRA-ADD2SGLT2i	26 weeks	Liraglutide 1.8 mg qd		± metformin	-0.68 [-0.89, -0.48]		-0.82 [-1.73, 0.09]	

Data are shown as least squares mean [95% confidence interval]. GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; HbA1c, glycated hemoglobin; qwk, once a week; qd, once a day. '±' indicates 'with or without'. a was administered via subcutaneous, b was administered via oral, and included the locally available drugs if not indicated.

서 잘 조사된 바 있다. COR 시리즈 연구에서는 Inventory of depressive symptomatology (self-report, IDS-SR) 설문을 이용하여 우울감을 평가하였다. 이 설문은 0점에서 84점까지의 점수로 평가하며, 점수가 높을수록 우울이 심한 것인데, COR 시리즈 4개의 연구를 혼합 분석(pooled analysis)한 결과에 따르면, 임상 연구 시작 때 시행한 설문 에 비해 임상 연구 종료시에, 위약군에서는 -0.45 ± 5.65 (평균±표준편차)점의 점수 변화가 나타난 반면, NB 투여군에서는 0.13 ± 5.83 점의 점수 변화가 나타나서, NB군에서 위약군에 비해 IDS-SR 점수가 높아지기는 하였지만($P = 0.004$),¹⁹ 이 정도의 차이에 임상적인 의의를 부여하기 어렵다. NB군의 IDS-SR 점수 변화 양상을 보면, NB 투여 초기 수 주 간 IDS-SR 점수가 약간 상승했다가 다시 하강하여 위약군과 비슷하게 된다. NB 투여군의 IDS-SR 점수 상승은 슬픔, 과민, 불안, 자살 부분 때문이 아니라, 식욕, 체중, 변비와 그 외 육체적 증상 때문이어서, NB 투여가 감정에 악영향을 끼치는 것은 아니라고 보는 것이 타당하다.¹⁹ COR 시리즈 4개 연구에 추가적으로 하나의 2상 연구를 묶어서 분석해보면, 불안 범주의 부작용은 위약군 3.3%, NB군 5.4%로 NB군에서 발생이 많았고($P = 0.029$), 우울 범주의 부작용은 위약군 2.7%, NB군 1.8%로 NB군에서 발생이 적어서($P = 0.014$), NB 투여에 따른 불안은 증가할 수 있지만 NB가 우울을 발생시키거나 악화시키지 않는다.¹⁹

NB는 항우울제를 복용 중인 환자에게 투여하기에도 비교적 안전하다. LIGHT 연구는 심혈관계 위험이 높은 환자들에게 NB 투여가 심혈관계 위험을 높이는지를 확인하기 위해 시행되었는데,²⁰ 이 연구에 참여한 8910명 중 2272명은 항우울제를 복용했다. LIGHT 연구의 사후 분석 결과,²¹ intention-to-treat 군에서 NB 투여군 중 항우울제 복용에 따른 중대 부작용(serious adverse events) 발현의 오즈비는 항우울제를 복용하지 않는 사람에 비해 1.22로 유의하게 다소 높았던 반면, 부작용으로 인해 약제 복용을 중단하는 비율은 NB군 중 항우울제를 복용하지 않던 사람에서 29.5%, 항우울제를 복용하던 사람에서 28.8%였다. 체중 감량 성적은 NB 투여군에서 항우울제 복용 시 항우울제를 복용하지 않는 사람에 비해 다소 감소하여 두 군 간의 의미 있는 차이가 없어졌다. 종합적으로, 항우울제를 복용하는 환자에게 NB를 투여하면, 부작용 발현 측면에서는 유의한 차이가 없지만 체중 감량 성적은 다소 감소할 것으로 예상할 수 있다.

이해충돌

이 논문에는 이해관계 충돌의 여지가 없음.

연구비 수혜

없음.

ORCID

Soo Hyun Cho <https://orcid.org/0000-0002-0054-2366>

참고문헌

1. Brown CD, Higgins M, Donato KA, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res* 2000;8:605-19.
2. Larsson B, Björntorp P, Tibblin G. The health consequences of moderate obesity. *Int J Obes* 1981;5:97-116.
3. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001;104:531-43.
4. Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC. Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol* 1996;144:1143-50.
5. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55:652-8.
6. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol* 1996;23:1221-6.
7. Millman RP, Carlisle CC, McGarvey ST, Eveloff SE, Levinson PD. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest* 1995;107:362-6.
8. Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, et al. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5:38-52.
9. The Study of Obesity and Metabolic Syndrome. Useful knowledge of obesity treatment to know. Daejeon: The Study of Obesity and Metabolic Syndrome; 2021.
10. Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004-16. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:e8.
11. Ludvik B, Frias JP, Tinahones FJ, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:370-81. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:e5.
12. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:356-67. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:e5. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:e20. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:e22.
13. Blonde L, Belousova L, Fainberg U, et al. Liraglutide as add-on to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: LIRA-ADD2SGLT2i, a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:929-37.
14. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009;24:412-24.
15. Afzal M, Siddiqi N, Ahmad B, et al. Prevalence of overweight and obesity in people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:769309.
16. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:220-9.
17. Yang YS, Han BD, Han K, Jung JH, Son JW. Obesity fact sheet in Korea, 2021: trends in obesity prevalence and obesity-related comorbidity incidence stratified by age from 2009 to 2019. *J Obes Metab Syndr* 2022;31:169-77.
18. Park ES, Lee EH. Obesity and related-factors in patients with chronic mental illness registered to community mental health welfare centers. *J Korean Acad Community Health Nurs* 2018;29:76-86.
19. Pi-Sunyer X, Apovian CM, McElroy SL, Dunayevich E, Acevedo LM, Greenway FL. Psychiatric adverse events and effects on mood with prolonged-release naltrexone/bupropion combination therapy: a pooled analysis. *Int J Obes (Lond)* 2019;43:2085-94.
20. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:990-1004.
21. McIntyre RS, Paron E, Burrows M, et al. Psychiatric safety and weight loss efficacy of naltrexone/bupropion as add-on to antidepressant therapy in patients with obesity or overweight. *J Affect Disord* 2021;289:167-76.