

총설

약물치료에 반응하지 않는 비만 환자의 임상적 평가와 치료 전략

전혜령¹, 오범조^{1,2}

¹서울특별시 보라매병원 가정의학과, ²서울대학교 의과대학 가정의학교실

Clinical Evaluation and Management of Obesity Drug Non-Responders: Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Strategies

Hye-Ryeong Jeon¹, Bumjo Oh^{1,2}

¹Department of Family Medicine, Seoul Metropolitan Government Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul,

²Department of Family Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Pharmacological treatment for obesity has advanced significantly in recent years, particularly with the introduction of GLP-1 receptor agonists and other novel agents. However, an increasing number of patients fail to achieve clinically meaningful weight loss, highlighting the challenge of drug non-responsiveness. This review provides a comprehensive overview of the definition and evaluation of non-responders in obesity pharmacotherapy, explores the underlying pathophysiological mechanisms, and discusses clinical and therapeutic strategies to address this challenge. Potential contributors to non-response include inadequate medication adherence, genetic variability, gut microbiota dysbiosis, disordered eating behavior, and mental health conditions. Early identification of non-responders and the application of individualized treatment approaches are essential. Strategies such as behavioral interventions, cognitive behavioral therapy, drug switching, combination therapy, and consideration of bariatric surgery may improve treatment outcomes. Future research should focus on the development of predictive biomarkers and the integration of precision medicine approaches to enhance the effectiveness of obesity care.

Received May 14, 2025
Revised June 5, 2025
Accepted June 10, 2025

Corresponding author

Bumjo Oh

Department of Family Medicine, Seoul Metropolitan Government Seoul National University Boramae Medical Center, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea

Tel: +82-2-870-2682

E-mail: bo39@snu.ac.kr

Keywords: Obesity, Anti-obesity agents, Pharmacotherapy, Treatment resistance

서론

비만은 유전적, 대사적, 행동학적 요인이 복합적으로 작용하는 만성 질환으로, 제2형 당뇨병, 심혈관질환, 대사 기능 이상 연관 간지방증(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) 등 다양한 만성 질환의 발생과 밀접하게 연관되어 있다.¹ 이에 따라 비만에 대한 적극적인 치료 개입은 개인의 건강 증진을 넘어, 보건의료 체계 전반의 질병 부담을 경감시키기 위한 주요 전략으로 간

주된다.²

최근 비만 약물치료 분야는 획기적인 발전을 거듭하고 있다. GLP-1 수용체 작용제(GLP-1 receptor agonist)를 중심으로, GIP/GLP-1 이중작용제(tirzepatide), MC4 수용체 작용제(setmelanotide), GLP-1/GIP/glucagon 삼중 작용제(retatrutide) 등 새로운 기전의 치료제들이 연이어 개발되어 임상에 도입되고 있으며, 이들 약물은 기존 대비 더 높은 수준의 체중 감소 효과를 목표로 설계되었다. 일부 약물은 평균 체중의 15% 이상 감소라는 높은 수준의 효과를 보이며, 비

만 치료의 패러다임 전환을 예고하고 있다.³⁻⁵

그러나 실제 임상 현장에서는 이러한 약물 치료에도 불구하고 충분한 체중 감소 반응을 보이지 않는 환자군이 관찰되고 있다.⁶ 이른바 무반응자(drug non-responder)로 분류되는 집단은 초기 기대 효과에 비해 체중 감소가 미미하거나 거의 없으며, 이는 치료 지속률 저하, 약물에 대한 환자 신뢰도 감소, 비용 대비 효과에 대한 문제로 이어질 수 있다.⁷ 특히, GLP-1 수용체 작용제와 같은 최신 치료제에 대해서도 반응이 제한적인 사례가 보고되고 있으며, 일부는 체중 변화 없이 부작용만 경험하는 경우도 있어 임상적 주의가 필요하다.⁸ 비만은 이질적이고 다면적인 생물학적 기전을 가진 복합 질환이다. 약물 무반응자 집단은 단순한 약물 실패군이 아니라, 이러한 이질성을 반영하는 임상적 하위군(clinical subgroup)으로 이해될 필요가 있다.⁹

본 종설에서는 비만 약물치료에서 무반응자를 어떻게 정의하고 평가할 수 있는지에 대해 고찰하고, 반응성에 영향을 미치는 주요 병태생리적 기전을 종합적으로 정리하며, 나아가 임상 현장에서 적용 가능한 맞춤형 대응 전략과 정밀의료적 접근 가능성을 중심으로 논의하고자 한다.

본 론

1. 약물치료 무반응의 정의와 평가

약물치료 무반응(non-response)의 정의와 평가는 치료 효과를 임상적으로 판단하고, 치료 전략을 조정하는 데 핵심적인 기준이 된다. 일반적으로 임상적으로 의미 있는 반응 clinically meaningful response)은 치료 시작 후 12주에서 16주 이내에 기준 체중의 최소 5% 이상 감소로 정의되며, 이 기준에 도달하지 못한 경우 해당 환자를 무반응자로 간주할 수 있다.¹⁰⁻¹⁴ 이 기준은 미국 식품의약국(FDA) 및 대한비만학회(KSSO) 등에서 제시한 가이드라인에 근거하며, GLP-1 수용체 작용제를 포함한 주요 비만 치료 약물의 임상시험에서도 일관되게 적용된다.

무반응자 비율은 임상시험 참가자의 약 10-15%에 해당하는 것으로 보고되며,^{3,15} 생활습관 요인의 다양성, 약물 순응도, 동반 질환 등의 영향으로 인해 그 비율이 더 높아질 수 있다. 실제 진료 환경에서 GLP-1 유사체 치료에 대한 반응은 개인차가 뚜렷하게 나타나며, semaglutide 또는 liraglutide 치료 후 전체 체중의 5% 미만 감소를 보인 무반응자가 약 17.8%로 보고된 바 있다.⁸ 최근에는 이러한 약물 반응성의 개인차를 이해하고 대응하기 위한 체계적인 평가와 맞춤 전략의 필요성이 강조되고 있다.¹⁶

다만, 단순히 체중 변화율만을 기준으로 무반응 여부를 판단하는 접근에는 몇 가지 한계점이 있다. 약물 반응성은 약물 그 자체의 효과뿐만 아니라, 복약 순응도, 목표 용량 도달 여부, 병행된 생활습관 중재의

강도, 심리사회적 상태 그리고 동반 질환 및 병용 약물의 영향 등 다양한 요인을 종합적으로 고려해야 한다.¹⁷ 예를 들어, 식이 조절이나 신체 활동과 같은 비약물적 중재를 병행하지 않은 경우, 약물의 효과가 과소 평가될 수 있으며, 심리사회적 스트레스, 수면장애, 우울증 등도 약물 반응을 저해하는 주요 요인으로 작용할 수 있다.¹⁸

이에 따라, 무반응 여부를 평가할 때는 구조화된 접근이 필요하다. 식사일지, 신체활동 추적기, 운동 빈도 기록 등을 활용하여 생활습관 개입의 실제 이행 정도를 객관적으로 파악해야 하며, 체중에 영향을 미칠 수 있는 동반 질환과 병용 약물의 사용 여부도 함께 고려해야 한다.^{19,20} 실제로 무반응자들은 반응자에 비해 신체 활동량이 낮고, 저열량 식사 이행률과 자기 모니터링 수행도가 전반적으로 떨어지는 경향을 보인다. 또한 정서적 섭식, 식사기록 미이행, 목표 설정의 미흡 등 행동적 요인들이 약물 반응을 저해하는 중요한 요인으로 작용할 수 있다.²¹

심리적 요인은 비만 약물 반응성과 밀접하게 연관된 것으로 보고되며, 우울증 자가보고 설문지(Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9), 범불안장애 평가도구(Generalized Anxiety Disorder-7, GAD-7), 폭식 척도(Binge Eating Scale, BES), 네덜란드 섭식 행동 설문지(Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ) 등 표준화된 도구를 통해 섭식 이상 행동 및 감정적 섭식 경향의 동반 여부를 정량적으로 평가할 수 있다.^{22,23} 대사적 요인의 평가는 공복 인슐린 수치, HOMA-IR, 혈중 렙틴 농도 등을 활용하여 인슐린 및 렙틴 저항성의 정도를 파악할 수 있으며, 이들 지표는 GLP-1 수용체 작용제에 대한 반응성을 예측할 수 있는 바이오마커로 제안된 바 있다.²⁴ 그러나 실제 임상 연구에서는 이러한 요인들이 치료 반응성을 유의하게 예측하지 못한 경우도 보고되어, 향후 추가적인 연구가 요구된다.²⁵ 또한, 최근 연구에서는 GLP-1 수용체 작용제와 장내 미생물군 간의 상호작용이 치료 반응성에 영향을 미칠 수 있음이 제시되고 있으며,²⁶ 이러한 기전을 기반으로 향후 메타유전체 분석(metagenomic stool sequencing)과 같은 장내 미생물군 분석 기법이 무반응자의 생물학적 특성을 분류하고 예측하는 데 활용될 가능성이 있다.

한편, 최근에는 약물 반응성을 조기에 예측할 수 있는 지표로서 초기 체중 변화율에 주목하는 연구들이 제시되고 있다. 특히, 행동치료 시작 후 4주 이내의 초기 체중 감소율이 이후 체중 감량 속도와 총 체중 감소량, 그리고 약물치료에 대한 반응성과 유의한 연관성을 보인다는 보고가 있다.²⁷ 이러한 초기 반응성(early response) 개념은 약물치료의 지속 여부를 판단하고, 무반응자에 대해 조기 약물 전환이나 병용요법을 고려하는 임상적 근거로 활용될 수 있다.

2. 무반응의 병태생리적 요인

비만 약물치료에 대한 반응성은 단순히 복약 순응도나 생활습관 개입 수준만으로는 설명되기 어려우며, 다양한 생리학적, 분자생물학적, 신경행동학적 요인이 상호작용하여 결정된다. 이러한 무반응 현상은 특정 약물에 국한되지 않고, GLP-1 수용체 작용제, GIP/GLP-1 이중작용제, 교감신경계 자극제, 중추신경계 기반 약물 등 다양한 계열의 비만 치료 약물에서 공통적으로 관찰된다.

GLP-1 수용체 작용제에 대한 반응성은 다양한 유전적, 대사적, 신경생리학적 요인의 영향을 받을 수 있다. 예를 들어, GLP1R 유전자 다형성(polymorphism), 렙틴 및 인슐린 저항성과 같은 대사적 인자, 시상하부-장 축(hypothalamic-gut axis)의 기능 저하는 약물 효과에 영향을 줄 수 있는 요인으로 제시되고 있다.²⁸ 특히, 렙틴 저항성은 시상하부의 포만감 조절 기능을 약화시켜 식욕 억제 신호에 대한 반응성을 저하시킴으로써 GLP-1 수용체 작용제의 효과를 제한할 수 있다. 또한, 고도 비만이거나 기저 인슐린 저항성이 뚜렷한 환자의 경우에는 대사적 유연성 저하로 인해 체중 감소 반응이 둔화되는 경향이 보고되고 있다.²⁹

이와 더불어, 장내 미생물군(gut microbiota)의 구성과 다양성도 GLP-1 수용체 작용제의 반응성에 영향을 미치는 중요한 요인으로 제시되고 있다. 장내 미생물군은 GLP-1 분비, 장-뇌 축 기능, 포만감 신호 및 염증 조절 등에 관여하며, 그 조성에 따라 약물 효과가 달라질 수 있다. 이는 향후 정밀한 환자 분류와 맞춤형 치료 전략 개발에 있어 유

용한 생물학적 지표가 될 수 있다.^{26,30}

GLP-1 수용체 작용제 외의 비만 치료제에서도 무반응 현상은 빈번하게 관찰된다. 예를 들어, phentermine/topiramate 복합제는 교감신경계 자극 및 식욕 억제를 통해 체중 감소를 유도하지만, 개인간 교감신경계의 민감도 차이, 약물의 중추신경계 부작용(예: 불면, 두통, 기분 변화 등), 그리고 복약 순응도 저하가 반응성의 주요 결정 인자로 작용할 수 있다.³¹

Naltrexone/bupropion 복합제는 시상하부의 POMC 뉴런을 활성화하고, 도파민 기반 보상 회로에 작용하여 식욕과 충동적 섭식행동을 조절하는 중추신경계 기반 약물이다.³² 그러나 스트레스 기반 섭식이나 우울, 불안과 같은 심리-정신적 요인이 주요하게 작용하는 환자에서는 이러한 신경경로 기반 기전의 효과가 제한되어 약물 반응성이 감소할 수 있다.³³ 이러한 중추 경로는 도파민 및 노르에피네프린 신경계를 기반으로 작용하며, 보상 회로 기능에 따라 환자간 반응성 차이가 나타날 수 있다.

이처럼 다양한 약물기전 전반에 걸쳐 공통적으로 관찰되는 무반응 현상은 유전적 다양성, 대사 상태, 중추신경계 민감도, 장내 미생물 조성, 정신건강 상태 등 복합적인 생물학적 및 행동학적 요인에 의해 나타날 수 있다. 따라서 무반응자의 치료에는 단순한 약물 전환 이상의 접근이 요구되며, 개별 환자의 특성을 기반으로 한 치료제 선택, 조기 반응 예측, 행동적 개입 강화, 병용 요법의 전략적 도입 등이 실제 임상에서의 반응을 향상시키기 위한 핵심 요소가 될 수 있다.

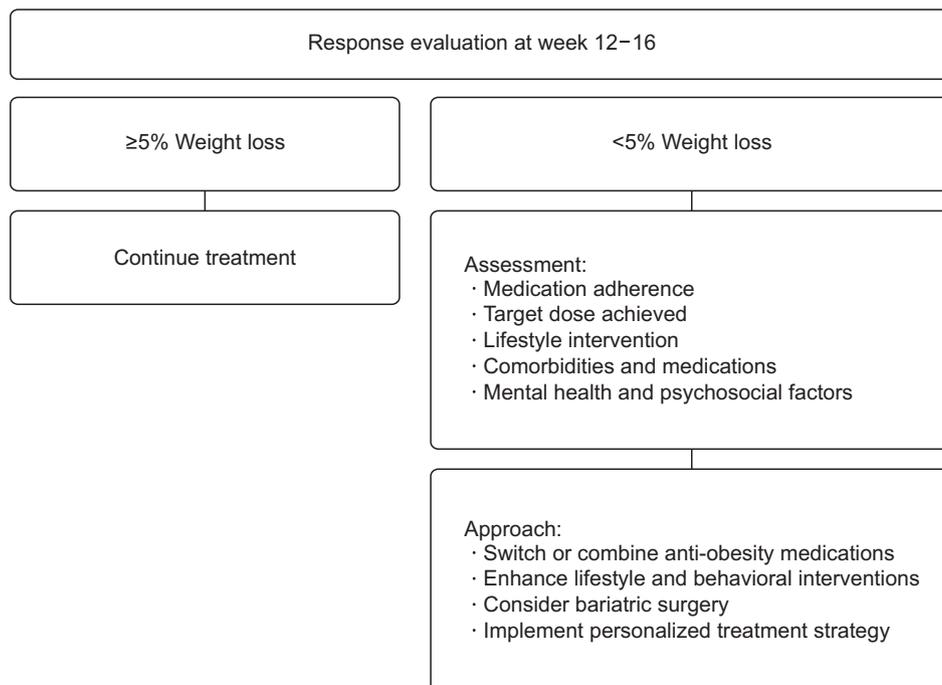


그림 1. Clinical algorithm for managing non-response to anti-obesity pharmacotherapy.

3. 임상적 대안 전략

비만 약물치료에 대한 무반응은 임상 현장에서 빈번히 관찰되며, 이에 대한 효과적인 대응 전략이 요구된다. 최근의 연구 결과 및 치료 지침에 기반하여, 무반응자에 대한 임상적 대안 전략을 정리하면 다음과 같다(그림 1).

1) 약물 변경 또는 병용 요법

비만 약물치료에 반응이 제한적인 환자에서는 약물의 교체 또는 병용 요법이 임상적으로 고려될 수 있다. 특히 GLP-1 수용체 작용제 단독 요법에 대해 기대한 만큼의 체중 감소 반응이 나타나지 않는 경우, 약물 기전의 상호보완을 활용한 병용 전략이 유효할 수 있다. 최근 후향적 코호트 연구에 따르면, GLP-1 수용체 작용제에 반응하지 않는 환자에게 naltrexone/bupropion 복합제를 병용 투여한 결과, 기존 단독 요법에 반응하지 않았던 환자에서도 유의한 체중 감소(추가 체중 감소 4.0% [$P < 0.01$])가 나타났다. 해당 연구에서 사용된 병용 약물의 최고 용량은 bupropion 300 mg/day, naltrexone 50 mg/day였으며, 복합제 형태의 경우 하루 2정 이하(63%) 또는 그 이상(37%)으로 분포하였다.³⁴ 이 병용 전략은 식욕 억제 및 보상회로 조절을 보완함으로써 GLP-1 단독 치료의 한계를 극복하는 기전을 기반으로 한다. 또한, GLP-1 수용체 작용제에 충분한 반응을 보이지 않는 환자에서 GLP-1/GIP 이중작용제인 tirzepatide로의 약물 전환도 고려할 수 있다. Tirzepatide는 GLP-1과 GIP 수용체 작용제(dual receptor agonist)로서, 인슐린 분비 촉진, 식욕 억제, 에너지 소비 증가 등의 기전을 통해 기존 GLP-1 단독 제제보다 더 우수한 체중 감소 효과를 나타내는 것으로 보고되었다.³ 특히 GLP-1 수용체 작용제에 무반응을 보였던 환자에서도 병용 요법 등을 통해 일정 비율에서 체중 반응이 회복되는 경향이 보고되고 있으며, 이러한 점에서 해당 전략은 실질적인 치료 대안으로서의 가능성을 시사한다.

2) 행동치료의 강화

행동치료는 비만 치료의 핵심 전략 중 하나로, 약물치료와 병행할 경우 치료 효과를 상호 보완적으로 증대시킬 수 있다. 특히 약물 반응성이 제한적인 환자에서도, 행동치료는 치료 지속률을 높이고 식습관 개선과 정서적 안정에 기여하여 임상적 효과를 향상시킬 수 있다.³⁵ 인지 행동치료(cognitive behavioral therapy, CBT)는 섭식 행동과 관련된 인지 왜곡을 수정하고 정서적-환경적 요인을 인식시키며, 체계적인 행동 변화를 유도하는 구조화된 심리치료 기법이다. 일반적으로 3-6개월간 주 1회 또는 격주로 시행되며, 식사 및 신체활동의 자기기록, 인지 재구성, 감정 조절 전략 교육, 재발 방지 계획 수립 등을 포함한다.³⁶ 특히 정서적 섭식 또는 폭식장애(binge eating disorder, BED)

가 동반된 환자에서 효과가 크고, 약물치료에 대한 반응이 낮았던 환자에서도 체중 감소와 섭식행동 개선에 기여할 수 있음이 보고되었다.³³

또한, 집중 행동치료(intensive behavioral therapy, IBT)는 식이 조절, 신체활동 증가, 행동 수정 등을 포함하는 구조화된 생활습관 중재이며, 미국 Medicare 프로그램에서는 체질량지수(body mass index, BMI) 30 이상인 환자에게 적용할 것을 권장하고 있다. 초기 6개월간 매월 2회의 상담을 시행하고, 6개월 후 체중 감소 반응이 확인된 경우 추가 6개월 동안 월 1회 치료를 지속할 수 있다. 치료 내용에는 저열량 식단 설계, 신체활동 계획 수립, 행동 계약과 문제 해결 전략 적용, 정기적인 체중 모니터링 등이 포함된다.³⁷ 행동치료는 GLP-1 수용체 작용제 등 약물과 병행 시 상호 보완적인 효과를 통해 체중 감소 효과를 극대화할 수 있으며, 반응이 제한적인 환자에서도 치료 반응을 향상시키는 전략으로 적용될 수 있다.

이러한 행동치료 전략은 단순히 약물 반응을 보완하는 것을 넘어, 장기적인 행동 변화와 치료 유지율 향상에 기여할 수 있다는 점에서, 비만 치료의 전 과정에서 적극적으로 고려되어야 한다.

3) 수술적 접근

약물치료와 행동치료에도 불구하고 체중 감소 반응이 제한적인 환자, 특히 중등도 이상의 비만을 가진 경우에는 수술적 치료를 임상적으로 고려할 수 있다. 비만 수술은 단기적인 체중 감소에 그치지 않고, 대사질환의 호전을 포함한 전반적인 건강 개선 효과를 기대할 수 있다는 점에서 근본적인 치료 전략 중 하나로 여겨진다.

위소매절제술(sleeve gastrectomy)과 루와이 위우회술(Roux-en-Y gastric bypass)은 대표적인 비만 수술로, 장기적인 체중 감소와 대사 관련 질환 개선 효과가 입증되었다.³⁸ 최근의 치료 가이드라인에 따르면, BMI가 35 이상인 환자, 또는 BMI 30 이상이면서 대사 질환(예: 제2형 당뇨병 등)이 동반된 환자에서는 대사수술을 적극적으로 고려할 수 있다. 특히, 기존 약물요법과 행동치료에 반응하지 않은 경우 수술적 치료의 적용이 권고된다. 이와 같은 기준은 이전보다 완화된 적용 범위를 제시함으로써, 보다 광범위한 환자군에서의 수술 접근을 가능하게 한다.³⁹

수술 이후에도 일부 환자에서는 체중 감소가 불충분하거나, 일정 기간 후 체중 재증가가 발생할 수 있다. 이러한 경우, 재수술(revisional surgery)이 하나의 대안으로 고려될 수 있다. 실제로, 초기 수술 반응이 제한적이었던 환자군을 대상으로 한 후향적 분석에서 재수술을 통해 추가적인 체중 감소 및 대사 지표의 개선이 관찰되었다.⁴⁰

이처럼 약물 및 비수술적 중재에 반응하지 않는 비만 환자에서 수술적 치료는 가장 강력하고 지속적인 체중 감소를 유도할 수 있는 전략으로, 개별 환자의 대사 상태, 동반 질환, 생활양식, 선호도 등을 종합적으로 고려하여 치료 결정이 이루어져야 한다.

4) 환자 중심의 맞춤형 접근

비만 치료는 단일 기전이나 치료 방법으로 해결할 수 없는 복합적이고 이질적인 특성을 지닌 질환의 치료 과정으로, 환자 개개인의 임상적 특성과 생활 배경, 심리사회적 상태를 고려한 맞춤형 전략이 필수적이다. 특히 약물치료에 반응하지 않는 환자에서는, 일괄적인 치료 적용보다는 섭식 행동, 신체활동 수준, 정서적 민감도, 가족력 및 환경적 요인 등을 종합적으로 고려한 개별화된 접근이 중요하다.

예를 들어, 정서적 섭식 경향이나 스트레스 기반의 식사 행동이 두드러진 환자에서는 중추신경계에 작용하는 약물이나 인지행동치료가 우선적으로 고려될 수 있으며, 대사질환이 주요 건강 부담으로 작용하는 환자에게는 대사수술의 적응 여부를 검토해야 한다. 반면, 체중 감소보다는 치료의 지속성과 삶의 질 향상을 우선으로 고려해야 하는 환자군에서는 단계적 목표 설정과 심리사회적 지지 전략이 강조될 수 있다.

치료 전략은 환자의 약물 반응 양상에 따라 차별적으로 적용되어야 하며, 무반응이 단일 약물에 국한된 경우와 복수 계열 약물에 반복적으로 나타나는 경우를 구분해야 한다. 단일 약물에 대한 무반응의 경우, 복약 순응도 저하, 목표 용량 미도달, 생활습관 개입 부족 등 조절 가능한 요인이 주로 관여하며, 약물 교체, 병용 요법, 비약물적 중재 강화 등을 통해 치료 반응을 유도할 수 있다. 반면, 다계열 무반응은 렙틴 저항성, 시상하부-장 축의 기능 저하, 대사적 유연성 저하 등 보다 근본적인 병태생리적 요인이 관여할 가능성이 높아, 정밀한 평가와 다학제적 접근이 요구된다.

이처럼 치료 반응성 및 환자 특성을 기반으로 한 통합적이고 개별화된 전략을 적용함으로써, 기존 치료에 반응하지 않았던 환자에서도 의미 있는 체중 감소와 대사 지표 개선, 치료 만족도 향상 등의 긍정적인 임상 결과를 기대할 수 있다. 향후에는 이러한 맞춤형 전략의 효과와 안전성을 장기적으로 평가하는 임상연구가 필요하며, 정밀의료 기반의 치료 반응 예측 모델과 다학제적 중재 모델의 개발이 중요할 것으로 예상된다.

결론

비만 약물치료 무반응자는 단순한 치료 실패군이 아니라, 비만이라는 질환의 생물학적 이질성과 치료 반응성의 개인차를 반영하는 임상적 하위군으로 이해되어야 한다. 이들에 대한 조기 식별과 병태생리적 이해를 바탕으로 한 다면적인 평가는 정밀의료 기반 치료 전략 수립의 핵심이 된다.

약물 무반응자에 대해 단순히 약물을 변경하는 접근만으로는 충분하지 않다. 대사 상태, 식사 및 운동 습관, 장내 미생물군, 정신건강, 심리사회적 환경 등 다양한 요인을 고려한 맞춤형 접근이 치료 반응성 향상의 핵심 전략으로 작용할 수 있다. 이러한 개별화된 치료 설계는 약물

반응성의 이질성을 극복하고, 치료 지속률과 삶의 질 개선에 실질적으로 기여할 수 있다.

최근에는 무반응자 선별을 위한 표준화된 평가 기준의 필요성과 함께, 치료 반응성을 사전에 예측할 수 있는 바이오마커 기반 예측 전략에 대한 관심이 높아지고 있다. 초기 체중 반응, 혈중 인슐린 및 렙틴 농도, 장내 마이크로바이옴 구성, 약물 수용체 유전자 다형성 등은 반응 예측 지표로서의 가능성을 보여주고 있으며, 이를 통합한 모델 개발과 임상 적용이 향후 중요한 과제가 될 것이다.

향후에는 무반응자의 병태생리를 보다 면밀히 규명하고, 다양한 약물 병용, 행동중재, 미생물군 조절, 수술적 치료 등의 효과를 평가하는 무작위 임상시험과 장기 추적 연구가 필요하다. 또한, 이러한 맞춤형 전략의 실효성을 높이기 위해 공공의료 체계 내 적용 경로를 정립하고, 행동치료, 디지털 기반 중재, 대사수술을 포함한 통합적 다학제 치료 모델을 구축해야 한다. 이러한 접근은 치료 반응을 향상뿐 아니라, 체중 감량의 장기적 유지, 대사질환 위험 감소, 삶의 질 개선이라는 궁극적 치료 목표 달성에도 기여할 수 있을 것이다.

이해충돌

이 논문에는 이해관계 충돌의 여지가 없음.

연구비 수혜

없음.

생성형 AI 및 AI 기반 도구 사용에 대한 선언

본 원고의 준비 과정에서 저자들은 OpenAI ChatGPT (GPT-4o)를 이용하여 어휘 개선 및 전달력 향상을 위한 문장 다듬기, 시각자료(그림) 제작을 수행하였음. 저자들은 AI 도구의 결과물을 면밀히 검토하였으며, 최종 원고 내용에 대한 모든 책임을 질 것임.

ORCID

Hye-Ryeong Jeon <https://orcid.org/0000-0001-6406-3519>

Bumjo Oh <https://orcid.org/0000-0002-2468-0755>

참고문헌

1. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A

- position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* 2017;18:715–23.
2. Hecker J, Freijer K, Hiligsmann M, Evers SMAA. Burden of disease study of overweight and obesity: the societal impact in terms of cost-of-illness and health-related quality of life. *BMC Public Health* 2022;22:46.
 3. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al.: SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387:205–16.
 4. Clément K, van den Akker E, Argente J, et al.: Setmelanotide POMC and LEPR Phase 3 Trial Investigators. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:960–70.
 5. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al.: Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity – a phase 2 trial. *N Engl J Med* 2023;389:514–26.
 6. Rebello CJ, O'Neil PM, Horn DB, Greenway FL. Timing the discussion of antiobesity medications during obesity treatment. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24:2027–8.
 7. Kan H, Bae JP, Dunn JP, et al. Real-world primary nonadherence to antiobesity medications. *J Manag Care Spec Pharm* 2023;29:1099–108.
 8. Squire P, Naude J, Zentner A, Bittman J, Khan N. Factors associated with weight loss response to GLP-1 analogues for obesity treatment: a retrospective cohort analysis. *BMJ Open* 2025;15:e089477.
 9. Mittendorfer B, Kayser BD, Yoshino M, et al. Heterogeneity in the effect of marked weight loss on metabolic function in women with obesity. *JCI Insight* 2023;8:e169541.
 10. Kim BY, Kang SM, Kang JH, et al.: Committee of Clinical Practice Guidelines, Korean Society for the Study of Obesity (KSSO). 2020 Korean Society for the Study of Obesity guidelines for the management of obesity in Korea. *J Obes Metab Syndr* 2021;30:81–92.
 11. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al.: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2985–3023.
 12. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Saxenda (liraglutide) prescribing information [Internet]. FDA. 2014 [cited 2025 Jun 3]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/0225291bl.pdf
 13. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Qsymia (phen-termine and topiramate extended-release) prescribing information [Internet]. FDA. 2014 [cited 2025 Jun 3]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206321Orig1s0001bl.pdf
 14. Fujioka K, Plodkowski R, O'Neil PM, Gilder K, Walsh B, Greenway FL. The relationship between early weight loss and weight loss at 1 year with naltrexone ER/bupropion ER combination therapy. *Int J Obes (Lond)* 2016;40:1369–75.
 15. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al.: STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989–1002.
 16. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2020;192:E875–91.
 17. Garvey WT. New horizons. A new paradigm for treating to target with second-generation obesity medications. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e1339–47.
 18. Fabricatore AN, Wadden TA. Psychological functioning of obese individuals. *Diabetes Spectr* 2003;16:245–52.
 19. Gemesi K, Winkler S, Schmidt-Tesch S, Schederecker F, Hauner H, Holzapfel C. Efficacy of an app-based multimodal lifestyle intervention on body weight in persons with obesity: results from a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)* 2024;48:118–26.
 20. Hasnain M, Vieweg WV, Hollett B. Weight gain and glucose dysregulation with second-generation antipsychotics and antidepressants: a review for primary care physicians. *Postgrad Med* 2012;124:154–67.
 21. Wadden TA, Brownell KD, Foster GD. Obesity: responding to the global epidemic. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:510–25.
 22. Grilo CM, Reas DL, Mitchell JE. Combining pharmacological and psychological treatments for binge eating disorder: current status, limitations, and future directions. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18:55.
 23. Brunault P, Rabemampianina I, Apfeldorfer G, et al. The Dutch eating behavior questionnaire: further psychometric validation and clinical implications of the French version in normal weight and obese persons. *Presse Med* 2015;44:e363–72.
 24. Perakakis N, Farr OM, Mantzoros CS. Leptin in leanness and obesity: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:745–60.
 25. Moujaes G, Azzam W, Maalouf M, et al. Retrospective cohort study of the predictors of weight loss after 3 months of treatment with liraglutide for patients with obesity/overweight at

- the “Centre d’Obésité et de Contrôle du Poids” (COCP). 2023. doi: 10.21203/rs.3.rs-3345740/v1 [preprint].
26. Guney-Coskun M, Basaranoglu M. Interplay of gut microbiota, glucagon-like peptide receptor agonists, and nutrition: new frontiers in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease therapy. *World J Gastroenterol* 2024;30:4682–8.
 27. Tronieri JS, Wadden TA, Chao AM, Pearl RL, Alamuddin N, Berkowitz RI. Early weight loss in behavioral treatment predicts later rate of weight loss and response to pharmacotherapy. *Ann Behav Med* 2019;53:290–5.
 28. Klen J, Dolžan V. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the management of type 2 diabetes mellitus and obesity: the impact of pharmacological properties and genetic factors. *Int J Mol Sci* 2022;23:3451.
 29. Zhao S, Li N, Xiong W, et al. Leptin reduction as a required component for weight loss. *Diabetes* 2024;73:197–210.
 30. Gofron KK, Wasilewski A, Małgorzewicz S. Effects of GLP-1 analogues and agonists on the gut microbiota: a systematic review. *Nutrients* 2025;17:1303.
 31. Johnson DB, Quick J. Topiramate and phentermine. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2025.
 32. Sherman MM, Ungureanu S, Rey JA. Naltrexone/bupropion ER (Contrave): newly approved treatment option for chronic weight management in obese adults. *P T* 2016;41:164–72.
 33. Grilo CM, Lydecker JA, Fineberg SK, Moreno JO, Ivezaj V, Gueorguieva R. Naltrexone-bupropion and behavior therapy, alone and combined, for binge-eating disorder: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2022;179:927–37.
 34. Naude J, Zentner A, Suresh P, Bittman J, Khan NA. Effect of combined GLP-1 analogue and bupropion/naltrexone on weight loss: a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2024;48:1118–25.
 35. Hilbert A, Petroff D, Herpertz S, et al. Meta-analysis on the long-term effectiveness of psychological and medical treatments for binge-eating disorder. *Int J Eat Disord* 2020;53:1353–76.
 36. Dalle Grave R, Sartirana M, Calugi S. Personalized cognitive-behavioural therapy for obesity (CBT-OB): theory, strategies and procedures. *Biopsychosoc Med* 2020;14:5.
 37. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). National Coverage Determination (NCD) intensive behavioral therapy for obesity (210.12) [Internet]. CMS. 2011 [cited 2025 Jun 3]; Available from: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/ncd.aspx?NCDId=353>
 38. Salminen P, Helmiö M, Ovaska J, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity: the SLEEVEPASS randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:241–54.
 39. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): indications for metabolic and bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2022;18:1345–56.
 40. Brethauer SA, Kothari S, Sudan R, et al. Systematic review on reoperative bariatric surgery: American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Revision Task Force. *Surg Obes Relat Dis* 2014;10:952–72.