장기간 사용이 허가된 비만 치료제의 안전성

김경곤*

가천의대 가정의학과

Safety of Anti-Obesity Drugs Approved for Long-Term Use

Kyoung Kon Kim*

Department of Family Medicine, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea

Because of the widespread use of anti-obesity medications, bariatricians need to be aware not only of common adverse events but also uncommon serious events in the pharmacotherapy of obesity. Safety and tolerability must be considered in selecting the drug, titrating the dosage, and monitoring patients. In Korea, orlistat and lorcaserine are the two anti-obesity drugs that can be used for long-term treatment, and in the US, liraglutide, phentermine/topiramate, and naltrexone/bupropion have been recently approved. In general, all of these drugs have very good safety and tolerability profiles. Common adverse events of these drugs are well understood, and they can be coped with or prevented by adjusting the dosage properly. In addition, patients can recover from serious events by stopping the medication. However, there are other serious side effects that need to be monitored for. These include liver injury, acute kidney injury, and pancreatitis for orlistat; valvulopathy for lorcaserine; thyroid C-cell pathology and pancreatitis for liraglutide; metabolic acidosis, urolithiasis, acute angle closure glaucoma, and teratogenic effects for phentermine/topiramate; and severe nausea and heart disease for naltrexone/bupropion.

Key words: Safety, Adverse event, Orlistat, Lorcaserine, Liraglutide, Phentermine/topiramate, Naltrexone/bupropion

서론

비만인이 섭취량을 충분히 줄이고 활동량을 획기적으로 늘린다면, 거의 모든 비만인이 체중을 감량할 수 있고 적정 체중을 유지할 수 있다. 하지만 우리는 그간의 많은 임상 연구와 경험을 통해 섭취량을 제한하는 방법(식사요법)이나 신체활동량을 늘리는 방법(운동요법)과 같은 능동적 방법에 의한 표준적 치료 방법으로서만 비만을 해결하는 것은 충분치 않다는 것을 잘 알고 있다.¹ 비만인 중에, 배고플 때 안 먹고 참을 수 있거나, 에너지 밀도가 높은 음식을 쉽게 구할 수 있는 환경에서 굳이 에너지 밀도가 낮은 음식만을 선택해서 먹을 사람은 많지 않다. 자동차나 엘리베이터와 같은 이동 수단에 쉽게 접근할 수 있는 조건에서 일부터 규칙적이고 충분히 많은 활동량을 유지하려는 사람 역시 소수에 불과하다. 이와 같이 사람은 태생적으로 체중 감량이 쉽지 않다는 점과 더불어, 비만이 세계 여러 지역에서 다른 어

떤 질병보다 높은 유병률을 보인다는 점 때문에, 비만 전문가들은 많은 사람들에게 쉽게 체중 감량을 유도할 수 있는 약물 요법을 지속적으로 모색하고 있다.

현재 비만 치료에 사용되는 대표적인 약물은 Table 1과 같다. 이 중, 우리나라에서 장기간 사용에 대해 허가를 받은 약물로는 orlistat과 lorcaserin이 있는데, 이들의 대표적인 임상 연구 결과를 보면, 획기적인 정도는 아니라 할지라도, 위약만 투여한 경우에 비해 뚜렷한 체중 감량 효과 및 부가적인 대사 관련 개선 효과가 있다.^{2,3} 비만 치료 약물 요법에 대한 임상 연구에서 위약군에도 식사 요법과 운동 요법이 함께 시행된다는 것을 감안하면, 약물 요법이 식사 요법 및 운동 요법과 함께 시행되었을 때 이와 더불어 추가적인 체중 감량 효과가 있는 것은 분명하다. 비만인에서 약물을 투여함으로써 식사 요법/운동 요법을 넘어서는 체중 감량을 유도할 수 있다는 것은, 최근 미국에서 허가 받은 phentermine/topiramate (PHEN/TOPI), naltrexone/bupropi-

Corresponding author Kyoung Kon Kim

Department of Family Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 21 Namdongdae-ro, Namdong-gu 774beon-gil, Incheon 405-760, Korea

Tel +82-32-460-3354 Fax +82-32-460-3354 E-mail zaduplum@aim.com

Copyright © 2015 Korean Society for the Study of Obesity

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Commonly used products for weight reduction

Drug	*Short- or long-term	Action mechanism	Classification by US Controlled Substances Act
Orlistat	Long-term	A reversible gastric and pancreatic lipase inhibitor that reduces the absorption of dietary fat	Not a controlled substance
Phentermine	Short-term	Sympathomimetic amine	Schedule IV
Diethylpropion	Short-term	Sympathomimetic amine	Schedule IV
Mazindol	Short-term	Sympathomimetic amine	Not available in US
Phentermine/topiramate (Qsymia®)	Long-term	Sympathomimetic amine/antiepileptic drug	Schedule IV
Lorcaserin (Belviq®)	Long-term	5-HT _{2c} receptor agonist	Schedule IV
Naltrexone/bupropion (Contrave®)	Long-term	Opioid antagonist/anti-depressant	Not a controlled substance
Liraglutide (Victoza®)	Long-term	GLP-1 analogue	Not a controlled substance

*Short-term therapy is considered as a few weeks, usually up to 12 weeks.

on (NALT/BUPR), liraglutide에서도 마찬가지이다.⁴⁻⁶

비만에 대한 약물 요법에서는, 체중 감량 및 대사 개선과 같은 약물의 유용성 측면뿐 아니라, 약물 투여에 대한 안전성도 함께 고려해야 한다. 비만은 유병률이 매우 높은 만성 질환이기 때문에, 비만 치료 약제는 매우 많은 사람에게 장시간 투여된다. 또한, 비만은 성별이나 나이와 무관하게 나타나기 때문에 거의 모든 계층의 사회 구성원들이 투여 대상이 될 수 있다. 이 때문에 발생 빈도가 적은 부작용이라 할지라도 비만 치료 임상에서 접하게 될 가능성이 높으며, 심각한 부작용에 직면할 가능성도 배제할 수 없다. 따라서 약물을 이용하여 체중 감량을 유도하고자 하는 전문가가 자신이 선택할 약물의 부작용에 대해 충분히 인식하여야 한다. 본고에서는 우리나라에서 장기간 사용 허가를 받은 orlistat과 lorcaserin, 최근 미국에서 장기간 사용 허가를 받은 PHEN/TOPI, NALT/BUPR, liraglutide을 안전성 측면에서 살펴보겠다.

Orlistat

Orlistat은 가역적인 위장관계 지질분해효소(lipase) 길항제로써, 음식에 포함되어 있는 지방의 분해와 흡수를 떨어뜨린다. Orlistat은 이십 년 정도 임상에서 널리 사용되어서 이에 대한 임상 경험이 많이 축적되어 있고 발현 빈도가 적은 부작용에 대해서도 잘 알려져 있다.

Orlistat에 의한 대부분의 부작용은 기름변, 기름이 새어나오는 방귀, 변실금, 대변 횟수의 증가, 복통 등 불쾌하거나 불편한 소화기계 증상이다. 이들 소화기계 증상은 약물 작용 기전 자체에 의한 것 같다. 소화기계 부작용의 강도는 대체로 경도에서 중등도이다. 치료 초기에 나타나서 지속적으로 복용하는 과정에서 저절로 사라지는 부작용이 많으며, 일회성이거나 일시적인 증상이 상당수를 차지하고, 반복적으로 나타나는 부작용은 상대적으로 적다.

비만인은 합병증을 가지고 있는 경우가 많아서 orlistat이 다른 약물과 병용 투여될 가능성이 많다. Orlistat은 식이 지방 흡수를 억제하기 때문에 지방과 연관성이 높은 약물의 흡수나 작용에 영향을 미칠

개연성이 있다. Orlistat은 지용성 비타민 A, D, E, K와 β -carotene의 흡수를 저하시킬 수 있다.^{2,7} 마찬가지로 지용성 약물과의 상호 작용도 간과할 수는 없다. Warfarin은 지용성 비타민인 비타민 K에 의해 약효가 영향을 받는데, orlistat 복용으로 기존에 복용하던 warfarin의 효과가 강화되었다는 증례 보고가 있다.⁸ 약물 상호 작용에 관한 연구에서는, orlistat이 cyclosporin과 상호 작용을 보였지만 amitriptyline, atorvastatin, losartan, metformin, phentermine과 상호 작용을 보이지 않았다.⁹

Cyclosporin은 친수성이 매우 나쁘고 지방을 부형제로 사용하는 경우가 있는데, orlistat과 병용 투여 시 지질분해효소의 작용 저해로 인해 부형제 분해가 방해를 받아서 cyclosporin의 흡수가 떨어지는 것 같다. 기존에 혈압약을 복용하던 환자에서 orlistat을 복용하는 도중 혈압이 상승했다는 보고가 있는데, 이런 경우 역시 orlistat의 혈압 약에 대한 약물 상호작용이 원인일 것으로 추정할 수 있다.¹⁰

Orlistat 사용에 따른 중대한 부작용으로 간 손상 유발 가능성이 제기된 바 있다.¹¹ Orlistat 투여와 간 손상 사이에 인과 관계가 있는지 확실하지는 않다.¹² 하지만 비만인에서는 치료 시점에 이미 비알코올성 간염이 있는 환자가 적지 않으므로 orlistat 투여 시에 환자의 간 상태를 미리 평가하는 것이 바람직하다.

임상 연구 결과에 의하면 orlistat 투여 시 담낭 제거가 필요했던 담석증 증례가 발생했다(Table 2). 하지만, orlistat 자체가 담석증을 유발하는 것인지 orlistat에 의한 체중 감량이 담석증을 유발하는 것인지 분명하지 않다. 급격한 체중 감량을 시도하는 경우 담즙에 콜레스테롤이 과포화 되어 담석증이 발생하기 쉽기 때문이다. 한 연구에서는 orlistat을 투여하면 담즙의 담즙산 농도가 감소하지 않기 때문에 도리어 담석 발생을 줄일 수 있다고 주장했다.¹⁵

Orlistat 투여에 의해 소변의 oxalate 농도가 상승할 수 있고 이 때문에 신장에 calcium oxalate 크리스탈이 침착되어 oxalate 신증이 발생할 수 있다.¹⁶ 소변에 oxalate가 많이 배출되는 이유는 장내에 흡수되지 않은 지방과 담즙산이 많아지고 이들이 칼슘과 반응하여 장에서의 oxalate 흡수가 증가하기 때문인 것 같다.

Table 2. Adverse events (AEs) of orlistat

Authors	Number of subjects	Duration (months)	*Common AEs	Serious AEs	Serious AEs assessed as possibly related to drug
Derosa et al. (2010) ¹³	258	12	Malaise Fatty evacuation		
Perrio et al. (2007) ¹⁰	16,021 (orlistat)	Prescription-event monitoring	Ten most frequently reported reasons for stopping medication: diarrhea, intolerance, weight gain, unspecified side effects, abdominal pain, flatulence, unspecified gastrointestinal symptom, fecal incontinence, pregnancy, headache	18 deaths due to cardiovascular or cerebrovascular events	Elevated liver function test (2) Hypertension (3) Pedal edema (1) Swollen ankle (3) Lichen planus of the tongue (1)
Chanoine et al. (2005) ¹⁴	539 adolescents	12	Fatty stool Oily spotting Oily evacuation Abdominal pain Fecal urgency Flatus with discharge Soft stool Increased defecation Flatulence Fecal incontinence	Pilonidal abscess (1) Depression (2) Asthma attack (1) seizure (1) Admission for repair of deviated nasal septum (1) Appendicitis (1) Cholelithiasis (1) Gallbladder disorder followed by cholecystectomy (1) Adenoidal hypertrophy (1) Aseptic meningitis (1)	Symptomatic cholelithiasis that led to cholecystectomy
Sjöström et al. (1998) ⁷	743	24	Fatty stool Increased defecation Oily spotting Soft stool Liquid stools Abdominal pain Fecal urgency Flatulence Flatus with discharge Fecal incontinence Oily evacuation	(25)	(1)

Number in () means number of cases with the adverse events.

*Occurred at a rate of $\geq 5\%$, except Perrio et al.

Orlistat 사용에 의해 췌장염이 생겼다는 보고가 있는데 췌장 효소에 대한 국소적인 영향이 원인이었을 것으로 추정하지만 이에 대한 발생 원인이 분명하지는 않다.¹⁷

Lorcaserine

Lorcaserine은 세로토닌 수용체 효현제로서, 세로토닌 수용체 중 5-HT_{2c} 수용체에 선택성이 매우 높은 약제이다. 세로토닌 수용체는 포만감과 섭식 행동을 조절하는데, 이 때문에 비만 치료의 주요한 표적이었다.

1970년 대에 체중 감량을 위해 미국에서 널리 사용되던 약물로 fenfluramine이 있었는데 이 약제 역시 세로토닌을 통해서 작용하는 약물이었다. 1990년 대에 fenfluramine과 phentermine 병용요법(fenphen)이 미국에서 광범위하게 사용되었으며, 1996년 fenfluramine에서 부작용은 적고 체중 감량 효과는 강할 것으로 추정한 dexfenfluramine의 이성체인 dexfenfluramine이 개발되었다. 하지만 dexfenfluramine 출시 후 얼마 안되어 fen-phen 사용과 관련된 심장판막질환 증례들이 보고되었다.¹⁸ 이후 이에 관한 정밀한 역학적 조사가 이루어졌으며, 급기야 1997년 fenfluramine과 dexfenfluramine은 심장판막질환을 유발할 위험이 높다는 이유로 모두 시장에서 퇴출되었다. 1998년에 게

재된 식욕 억제제 투여 환자에서의 심장판막부전 유병률 조사 연구에 따르면 대조군에서는 1.3%, 환자군에서 22.7% (dexfenfluramine 단독 사용 군에서 OR 12.7, dexfenfluramine + phentermine 사용 군에서 OR 24.5, fenfluramine + phentermine 사용 군에서 OR 26.3)의 빈도로 심장판막부전이 나타났다.¹⁹

세로토닌성 약물에 대한 과거의 나쁜 사례 때문에 lorcaserine에 대한 세 가지 대규모 3상 임상 연구(Table 3) 모두에서 임상 연구 기간에 심장 초음파 검사를 이용하여 연구 참여자들의 판막 기능을 추적 관찰하였다. 세 연구의 통합 분석 결과를 보면, 약물 투여 전과 1년 투여 시점을 비교했을 때, lorcaserine 투여군에서 심장 판막증의 발생이 위

약군에 비해 다소 많았지만, 통계적으로 유의하지는 않았으며, 체중이 빠질수록 심장 판막증 발생 위험이 높았다.²² 세 연구에 참여한 사람이 5,000명 이상이며 한 사람 당 일년에 세 번(치료 시작 전, 24주, 52주)의 심장 초음파 검사를 하여 추적 관찰하여 얻은 이 데이터는 심장 판막에 대한 lorcaserine의 안전성에 매우 큰 신뢰감을 준다. 하지만, 통계적으로 유의한 수준은 아니지만 lorcaserine 투여군에서 판막증이 더 많이 생기기는 했다는 점과, 수 년간 투여했을 때에도 관찰을 것인지를 생각해 볼 때, lorcaserine 투여 시 환자의 심혈관 및 호흡기계 증상과 징후에 대해서 주의 깊게 살펴야 한다.

Lorcaserine에 의한 흔히 발생하는 부작용은 Table 3과 같으며, 이

Table 3. Adverse events (AEs) of lorcaserin

Authors	Number of subjects	Duration (months)	*Common AEs	Serious AEs	Serious AEs assessed as possibly related to drug
Smith et al. (2010) ³ (BLOOM)	3,182	24	Headache Upper respiratory infection Dizziness Nausea Constipation Fatigue Dry mouth	Cardiac disorder (2) Gastrointestinal disorder (4) General disorder (2) Hepatobiliary disorder (6) Immune system disorder (1) Infection (7) Injury and poisoning (6) Metabolism Abnormal laboratory test (1) Metabolism disorder (1) Musculoskeletal disorder (8) Neoplasm (6) Nervous system disorder (4) Psychiatric disorder (1) Reproductive system or breast disorder (8) Respiratory disorder (3)	
Fidler et al. (2011) ²⁰ (BLOSSOM)	4,008	12	Headache Upper respiratory infection Nausea Dizziness Fatigue	(76)	Syncope (1) Moderate depression (1) Acute anxiety attack (1)
O'Neil et al. (2012) ²¹ (BLOOM-DM)	604 diabetic patients	12	Headache Back pain Nasopharyngitis Nausea Urinary tract infection Cough Symptomatic hypoglycemia Fatigue Gastroenteritis Dizziness Influenza Procedural pain Hypertension Depression	6.3% (10 mg BID) 8.4% (10 mg QD)	

Number in () means number of cases with the adverse events.

*Occurred at a rate of $\geq 5\%$ in any treatment group and more frequently than in placebo group ($P < 0.05$).

는 다른 교감신경 효현성 식욕 억제제들과 대동소이하다. 증상은 경증이며, 약제를 중단하지 않아도 시간이 지나면 줄어든다. 정신 건강상의 부작용이나 우울, 자살 사고의 발현은 위약군과 차이가 없다. 약물투여에 따른 혈액 검사 결과와 심전도의 변화는 두드러진 것은 없다.

당뇨병 환자를 대상으로 한 3상 임상 연구는, lorcaserine 투여 시 저혈당이 발생하지만 심각한 저혈당은 생기지 않는다고 보고하였다.²¹ 설폰요소제를 복용 중인 당뇨병 환자에서 저혈당이 더 자주 생기며, 약제 자체의 효과라기보다는 식욕 억제에 따른 섭취량 감소 때문일 것이다.

Lorcaserine은 미국의 Controlled Substances Act에 의한 분류에서는 schedule IV 약물로 분류되어 있는데, benzodiazepine이나 tramadol과 같은 등급이다. 우리나라에서도 항정신성 의약품으로 간주된다. Lorcaserine은 의존성이나 남용의 가능성이 있을 수 있다고 간주해야 하며, 약물의 관리에 규제가 따른다. 한 연구에서는 lorcaserine은 권장 용량을 초과해서 투여하면 불편한 느낌을 주기 때문에 남용의 가능성이 낮다고 주장했다.²³

다른 약물과의 뚜렷한 상호 작용은 보고된 바 없다. 또, 다양한 중

류의 cytochrome P450과 UDP-glucuronosyltransferase들이 lorcaserine의 대사에 관여하기 때문에, 다른 약물과의 상호 작용 발생 가능성이 낮다는 보고도 있다.^{24,25}

Liraglutide

Liraglutide는 인크레틴의 한 종류인 glucagon-like peptide-1 (GLP-1)의 유사체로, 체내의 GLP-1과는 달리 지속시간이 길어서 하루 한 번 피하 투여로 사용한다. 체중 감량을 유도하는 기전은, 포만감을 유도하고 배고픔을 줄이며 위 배출 시간을 지연시킴으로써 섭취량을 줄이고, 대사량을 늘임으로써 체중을 감량시킨다.²⁶ 여러 임상 연구들을 살펴볼 때, liraglutide는 초기 체중 감량, bariatric surgery 및 초저열량 식이로 유도된 체중 감량의 유지, 비만인에서의 심장대사 지표의 개선, Prader-Willi 증후군에서의 혈당 조절 및 체중 감량의 용도로 사용할 수 있다.

미국에서는 최근 체중 감량을 위해 사용할 수 있도록 허가를 받았지만 우리나라에서는 그렇지 않은 상태이다. 당뇨병 치료에 대해서

Table 4. Adverse events (AEs) of liraglutide

Authors	Number of subjects	Duration (months)	Common AEs	Serious AEs	Psychiatric AEs
Astrup et al. (2009) ⁶	564	5	*Nausea *Vomiting *Fatigue *Gastroenteritis	(1) 1.2 mg (4) 1.8 mg (2) 2.4 mg (1) 3.0 mg	Insomnia (6) Depressed mood (3) Nervousness (2)
Astrup et al. (2012) ²⁸	564	24 (extension of Astrup et al. ⁶)	*Mild to moderate nausea-vomiting †Dyspepsia †Constipation †Upper abdominal pain Injection site disorders (pain, hematoma, irritation, discomfort) Symptomatic hypoglycemia (12) Antibodies to liraglutide (6)	Cholelithiasis with acute pancreatitis (1) Breast cancer (1) Intestinal adenocarcinoma (1) Serious anaphylactic reaction (1, due to diclofenac/misoprostol) Atrial fibrillation (1, recovered) Uterine leiomyoma (1, recovered) Prostate cancer (1, recovered)	Acute stress disorder (1) Anxiety (4) Burnout syndrome (1) Depressed mood (5) Depression (5) Eating disorder (1) Food aversion (1) Insomnia (7) Altered mood (2) Nervousness (2) Restlessness (1) Stress (4)
Jensterle Sever et al. (2014) ²⁹	40 PCOS patients	3	Mild nausea and diarrhea Hypoglycemic event Headache Rash at the injection site insomnia		

Number in () means number of cases with the adverse events.

*Occurred at a rate of $\geq 10\%$ in any treatment group and more frequently than in placebo group ($P < 0.05$), †Occurred at a rate of $\geq 5\%$ in any treatment group and more frequently than in placebo group ($P < 0.05$).

사용하는 용량은 하루 0.6 mg 1회 투여로 시작하여 단계적으로 0.6 mg씩 증량하여 최대 하루 1.8 mg 1회를 투여하는데, 일본의 경우는 0.3 mg으로 시작하여 0.3 mg씩 증량하여 최대 0.9 mg을 투여한다. 체중 감량의 목적으로 사용하는 경우는 좀 더 높은 용량을 사용하는 데, 최대 하루 3.0 mg 1회를 투여한다는 점이 특이하다.

Liraglutide의 몇 가지 임상 연구에서 나타난 부작용들은 Table 4와 같다. GLP-1 효현제이기 때문에 구역 및 구토가 흔히 발생한다. 보통은 경도나 중등도이며, 투여 초기에 증상이 발생하고 시간이 지남에 따라 증상이 호전되지만, 용량이 높아지면 발생 빈도 역시 높아진다.⁶ 체중 감량을 위해 사용하는 경우는 당뇨병 치료에 비해 고용량을 사용하기 때문에 초기에 용량 조절을 하는 과정에서 심한 구역/구토에 대해 주의할 필요가 있지만, 3.0 mg을 투여하는 경우에도 저용량으로 시작해서 단계적으로 용량을 조절해 나가는 경우 증상을 감내할 만하며 삶의 질을 떨어뜨릴 정도는 아니다.²⁷

심박수는 다소 증가하며, 가벼운 두근거림을 느끼는 사람들이 있다. 임상 연구에서는 심방 세동이 발생한 경우가 있었다.⁶

정신 건강 관련 증상이 흔하지는 않지만 위약군에 비해 많이 나타났다. 불면의 경우에는 고용량 사용시에 더 발생하는 것으로 보이지만, 그 외 증상은 빈도수가 낮아서 발생 패턴을 추정하기 어렵다.

경구용 제제가 아니기 때문에 Table 4에서 나타나는 바와 같이 주사 부위의 부작용이 발현하는 경우가 있다. Liraglutide 투여군은 맥박이 약간 높으며, 심방 세동이 발생한 경우도 있다.⁶

Liraglutide에 대한 설치류에서의 동물 실험에서 갑상선의 C 세포암이 발생한 사례가 있는데, liraglutide가 갑상선 C 세포의 GLP-1 수용체를 자극하기 때문이다. 쥐(rat)의 경우 나이와 성별에 따라 C 세포의 비정상 증식이 자연적으로 발생한다.³⁰ 설치류의 이러한 종 특성이 liraglutide의 동물 실험에서 C 세포 이상 소견이 나타난 원인으로 보이지만, 사람에서도 그러할지는 불확실하다. 이러한 점 때문에 Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) 연구를 포함한 다수의 3상 임상 연구에서 연구참여자들에게 C 세포 병리에 민감도와 특이도가 높은 혈청 calcitonin 농도를 측정하였다. 5,000명 이상의 대상을 통합 분석한 결과를 보면, 최장 2년, 최대 일일 3.0 mg의 liraglutide를 투여했을 때, 연구자들은 liraglutide가 사람의 C 세포에서 calcitonin 분비를 자극한다는 증거는 없다고 결론 내렸지만, liraglutide 투여군 중 하위 집단에서 혈청 calcitonin이 위약군보다 높은 경우가 있고, 투여 기간이 긴 경우에는 혈청 calcitonin이 20 ng/L 이상의 농도를 보인 사람의 빈도수가 위약군보다 많았다.³¹ 비만 치료에 liraglutide를 사용하는 경우에는 상대적으로 고용량을 장기간 투여하게 될 가능성이 많은데, 이 경우에 갑상선 C 세포 이상 발생에 대해 확실하게 안전하다고 보기는 어렵다. 최소한 갑상선 수질암이나 다발성 내분비 선종증의 과거력이 있거나 위험도가 높다고 판단되는 환자에서는

사용하지 말아야 한다.

인크레틴 제제의 사용이 췌장염과 연관이 있다는 우려가 있다. 하지만 현재까지의 데이터로 볼 때 liraglutide 투여와 췌장염 발생 사이의 인과 관계 유무를 판단하기 어렵다.³²

Phentermine/topiramate 병용 요법 (Qsymia®)

Topiramate는 그 자체로 체중 감량 효과가 있다는 임상 연구가 발표된 바 있지만, 어떤 기전을 통해 체중 감량이 유도되는지는 확실하지 않다.³³ Topiramate의 단점은 체중 감량을 유도할 만한 충분한 용량을 투여할 경우 이상 감각 등 여러가지 신경학적 부작용이 발생한다는 것이다. 마찬가지로 phentermine 역시 용량을 증가시키면 체중 감량 효과가 더 강해지지만 그에 상응하는 부작용이 함께 증가한다. 이 때문에 부작용이 잘 안 나타나는 저용량으로 phentermine과 topiramate를 함께 사용하는 병용 요법이 개발되었다.

PHEN/TOPI에 대한 주요 3상 임상 연구들에서 나타난 부작용은 Table 5와 같다. PHEN/TOPI 투여 시 나타나는 가장 흔한 부작용은 이상 감각이지만, 실제로 임상 연구에서 중도 탈락한 주요 이유는 불면증, 과민, 불안, 두통, 집중 저하, 우울, 입마름, 신장 결석이다.³⁴ 고용량 투여 시에 저용량 투여 시보다 부작용 발현이 많으며, 임상 연구 중도 탈락자 역시 고용량 투여군에서 많다.³⁵ Gadde 등³⁵의 3상 연구를 1년 더 연장한 연구 결과를 보면, 흔한 부작용들은 약물 투여 초기나 약물 투여 2년째에도 같은 종류의 부작용들이 나타나지만, 그 발현 빈도는 처음 1년에 비해 훨씬 줄어들며, 위약군에 비해 발현 빈도에서 뚜렷한 차이를 보이는 부작용은 이상감각과 구역 정도뿐이다.⁴ 투여 기간이 길어지면서 환자가 약물에 적응하는 것 같다(Table 5).

Topiramate는 탄산탈수효소(carbonic anhydrase)를 저해하는데 이 때문에 다양한 부작용이 발생한다. PHEN/TOPI 투여 시 이 때문에 혈청 중탄산염(bicarbonate) 농도는 감소하며 임상적으로 유의한 대사성 산증이 나타나기도 한다. 혈청 중탄산염 농도는 주로 약물 투여 초기에 감소하며 시간이 지날수록 점차 정상화된다. 이 외에도 탄산탈수효소 저해 작용 때문에, 신장 결석이 발생할 위험도 있으며 혈청 칼륨 농도가 낮아져서 칼륨 보충이 필요한 경우도 생긴다. 이상 감각 및 입맛 변화 역시 topiramate의 탄산탈수효소 저해 작용 때문인 것 같다.

자살 사고는 증가하지 않지만, 용량 의존적으로 우울 및 불안과 관련된 증상은 증가한다. 보통 약물 투여 초기에 나타나고, 약물 투여를 중단하면 사라진다. 뚜렷한 기분 장애가 있는 환자, 자살 사고를 가지고 있거나 과거에 자살 시도를 했던 환자에서는 투여하지 말아야 한다.

혈압은 하강하고 심박 수는 약간 상승한다. 심박 수 상승은 phen-

Table 5. Adverse events (AEs) of phentermine/topiramate

Authors	Number of subjects	Duration (months)	Common AEs	Serious AEs	Psychiatric/cognitive AEs
Allison et al. (2012) ³⁴ (EQUIP)	1,267	13	*Paresthesia *Dry mouth *Constipation *Dysgeusia *Nasopharyngitis *Blurred vision (low dose, $P=0.05$) *Alopecia *Hypoesthesia *Dry eye *Oral paresthesia *Dry skin *Anorexia *Decreased serum bicarbonate *Amenorrhea *Aphasia *Back injury *Decreased serum potassium *Parosmia	Cholelithiasis (1) Myelogenous leukemia (1)	Insomnia (40, high dose) Depression (24, high dose) Irritability (23, high dose) Anxiety (19, high dose) Disturbance in attention (18, high dose) Jittery (7, high dose)
Gadde et al. (2011) ³⁵ (CONQUER)	2,487	13	[†] Dry mouth [†] Paresthesia [†] Constipation [†] Dysgeusia [†] Insomnia [†] Dizziness [†] Back pain [†] Nausea [†] Blurred vision		Anxiety (41, high dose) Irritability (34, high dose) Disturbance in attention (35, high dose)
Garvey et al. (2012) ⁴ (SEQUEL)	676	25 (extension of CONQUER)	[‡] Paraesthesia [‡] Nausea		

Number in () means number of cases with the adverse events.

*Occurred at a rate of $\geq 1\%$ in any treatment group and more frequently than in placebo group ($P < 0.05$), [†]Occurred at a rate of $\geq 5\%$ in any treatment group and more frequently than in placebo group ($P < 0.05$), [‡]In the second year, paresthesia occurred more in high dose group and nausea occurred more in low dose group than in placebo group ($P < 0.05$ by Fisher's exact test).

termine의 효과로 보인다. 약물 투여 기간 동안 혈압과 맥박을 주기적으로 측정할 필요가 있다.

Topiramate는 황산을 포함하고 있는데, 이런 약물들은 섬모체(ciliary body)의 부종을 유발해서 급성 폐쇄각 녹내장을 유발할 수 있다.^{36,37} 이는 보통은 약제 투여 시작 초반에 나타난다. 임상 연구에서 보고된 부작용 중 흐려 보임(blurred vision)도 이러한 작용과 관계 있을 수 있다. PHEN/TOPI 투여 시에 환자의 시력 변화와 안구 증상에 주의를 기울여야 한다.

EQUIP과 SEQUEL 임상 연구 중 발생한 16건의 임신의 결과는, 세 건은 자연 유산, 세 건은 인공 유산, 그리고 열 건은 건강한 정상 분만이었다. 하지만 topiramate는 태아의 구개열과 구순열을 일으킬 수 있기 때문에, 임신부에게 PHEN/TOPI를 투여해서는 안된다.

두드러진 약물 상호 작용은 보고된 것이 없다.

Phentermine과 topiramate의 병용에 대해서는 임상 경험이 더 축적되어야 하겠지만, 이 두 가지 약제 모두 상당히 긴 기간 동안 광범위하게 사용되었기 때문에 부작용에 대해 잘 알려져 있다는 것은 강점이다. 이들의 병용 제제는 미국에서 비만 치료를 위해 승인받았지만, 우리나라에서는 현재까지 승인받은 바 없다.

Naltrexone/bupropion 병용 요법 (Contrave[®])

체내에서 체중 조절의 중요한 정보는 시상하부의 공상핵에 모이는데, 공상핵의 뉴론은 크게 체중을 늘이는 역할을 하는 neuropeptide

Table 6. Adverse events (AEs) of naltrexone/bupropion

Authors	Number of subjects	Duration (months)	*Common AEs	Serious AEs	Psychiatric AEs
Greenway et al. (2010) ⁵ (COR-I)	1,742	13	Nausea Headache Constipation Dizziness Vomiting Dry mouth Hot flush	Heart failure (1) Death due to acute myocardial infarct (1)	[placebo: low dose: high dose] Insomnia 5.1%: 6.3%: 7.5% Anxiety 2.1%: 2.1%: 1.6% Depression 1.1%: 1.6%: 0.5%
Wadden et al. (2011) ³⁸ (COR-BMOD)	703	13	Nausea Constipation Dizziness Dry mouth Tremor Upper abdominal pain Tinnitus	Cholecystitis (2)	[placebo: high dose] Depression 2.5%: 0.3% [†]
Apovian et al. (2013) ³⁹ (COR-II)	1,496	13	Nausea Constipation Headache Dry mouth Vomiting Dizziness	Seizure (1) Myocardial infarction (1)	[placebo: high dose] Any psychiatric AEs 15.2%: 20.7% [†]

Number in () means number of cases with the adverse events.

*Occurred at a rate of $\geq 5\%$ in any treatment group and more frequently than in placebo group ($P < 0.05$), [†] $P < 0.05$.

Y (NPY)와 Agouti-related protein (AgRP) 분비 뉴론과, 반대로 체중을 줄이는 역할을 하는 pro-opiomelanocortin (POMC)와 cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART) 분비 뉴론으로 나눌 수 있다. Bupropion은 도파민과 노르에피네프린의 재흡수를 억제하는 항우울제로써, POMC/CART 뉴론을 자극하여 식욕을 떨어뜨린다. 하지만 내인성 opioid인 β -endorphin은 POMC 뉴론에 대해 자가 억제(autoinhibition) 작용을 하여 bupropion의 식욕 억제 효과를 떨어뜨린다. 여기에 opioid 길항제인 naltrexone을 함께 사용하면 bupropion의 식욕 억제 효과를 강화시킬 수 있는데, 이를 이용하여 개발된 병용 요법이 NALT/BUPR 제제이다.

가장 흔하게 나타나는 부작용은 구역인데, 주로 naltrexone 때문인 것으로 추정된다. 그 외 변비, 어지러움, 입마름, 떨림, 복통, 이명이 자주 나타난다. 이 약제에 의한 구역감은 간과하기 어려운데, 임상 연구 참여자의 4.6-6.3%가 구역감 때문에 중도 탈락할 정도이다.^{5,38,39}

혈압은 체중 감량 정도에 따라 하강하지만, 맥박은 변화 없거나 약간 상승한다. Table 6에 있는 심대한 부작용의 증례들은 연구자들이 모두 약제에 의한 것이 아닌 것으로 판단했지만, 심혈관 질환의 위험 요소를 여러 개 가지고 있던 환자에서 급성 심근 경색이 발생한 경우가 있었다. 빈도 수는 낮지만 심혈관 질환 위험이 높은 사람에서 사용하는 것은 주의를 기울일 필요가 있다.

미국에서는 비만 치료 약물로 승인받았지만, 우리나라에서는 승인

받으바 없으며, 아직 임상 사용례가 충분하지 않아서 부작용 발현에 대해서 앞으로 더 지켜봐야 한다.

비만 치료제의 안전성에 대해 고려해야 할 점

비만 약물 요법에서 다음 몇 가지 문제점들을 생각해 봐야 한다. 첫째, 이론적으로 비만 해결에 요책이라고 생각되는 약제들이 뜻하지 않은 문제를 일으키는 경우가 있다는 점이다. 충분한 사용례를 면밀히 검토한 후에만 해당 약제의 안전성과 유효성을 확인할 수 있기 때문에, 임상 연구 결과만으로 안전성을 충분히 평가하는 것은 무리가 따른다. 둘째, 비만 약물의 경우 유병률이 매우 높은 비만의 특성에 따라 매우 많은 사람들이 복용하게 되며, 비만이 아닌 정상인들이 복용하는 경우도 많이 발생한다는 점이다. 또 약제 복용을 중단하면 체중 재증가가 발생하는 경우가 많기 때문에 장기간 복용하는 경우도 많이 발생한다. 투여 증례가 많고 투여 기간이 길어지는 만큼 문제가 발생할 확률도 높아지므로 발생 빈도가 적은 부작용이라도 심각한 부작용들은 간과하지 말아야 한다. 셋째, 임상 현장에서 추천되는 용량 이상을 투여하거나 안전성과 유효성에 관한 증거가 불충분한 병용 요법을 시행한다는 점이다. 따라서 권장 용량에 대해서만 실시한 임상 연구 결과가 실제 임상 환경과 같을 수는 없다.

본고에서 언급한 약제 중 orlistat을 제외하면, 모두 장기간 체중 감

량에 대한 사용 허가를 받은 것은 최근의 일이다. 약제 사용 시에 유효성 외에도 안전성에 대해 주의 깊게 모니터링을 해야만 한다.

결론

Orlistat, lorcaserin, liraglutide, PHEN/TOPI, NALT/BUPR 모두 내약성과 안전성이 뛰어난 약제이다. 이들에 대한 흔한 부작용들은 잘 알려져 있으며, 적절한 용량 조절을 통해서 예방하거나 대처할 수 있다. 경우에 따라 약물 투여를 중지함으로써 부작용에서 회복될 수도 있다. 하지만 orlistat은 간 손상, 급성 신증, 췌장염, lorcaserine은 심장판막증, liraglutide는 갑상선 C세포 이상, 췌장염, PHEN/TOPI는 대사성 산증, 신장 결석, 급성 폐쇄성 녹내장, 태아 기형, 그리고 NALT/BUPR은 심한 구역감과 심장 질환이, 사용 시 주의를 기울여야 하는 심대한 부작용이다.

요약

비만 치료제는 상당히 많은 사람들에게 장기간 투여되기 때문에, 흔한 부작용 뿐만 아니라 드물게 일어나지만 심각한 부작용도 간과해서는 안된다. 약물을 선택하고 용량을 조절하고 추적 관찰하는 데 있어서 안전성 측면을 우선적으로 고려해야 한다. 우리나라에서 장기간 사용이 가능한 비만 치료제에는 orlistat과 lorcaserine이 있으며, 미국의 경우에는 liraglutide, phentermine/topiramate, naltrexone/bupropion이 비만 치료의 목적으로 장기간 사용에 대해 허가를 획득하였다. 이들 약제는 전반적으로 모두 내약성과 안전성이 뛰어난 약제이다. 이들에 대한 흔한 부작용들은 잘 알려져 있으며, 적절한 용량 조절을 통해서 예방하거나 대처할 수 있으며, 경우에 따라 약물 투여를 중지함으로써 부작용에서 회복될 수도 있다. 하지만 orlistat은 간 손상, 급성 신증, 췌장염, lorcaserine은 심장판막증, liraglutide는 갑상선 C세포 이상, 췌장염, phentermine/topiramate는 대사성 산증, 신장 결석, 급성 폐쇄성 녹내장, 태아 기형, 그리고 naltrexone/bupropion은 심한 구역감과 심장 질환이, 사용 시 주의를 기울여야 하는 심대한 부작용이다.

중심 단어: 안전성, 부작용, orlistat, lorcaserine, liraglutide, phentermine/topiramate, naltrexone/bupropion

Conflicts of Interest

The author declares that there are no conflicts of interest.

References

1. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:941-7.
2. 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; 27:155-61.
3. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245-56.
4. 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;95:297-308.
5. 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-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:595-605.
6. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374:1606-16.
7. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppe-schaar HP, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998;352:167-72.
8. MacWalter RS, Fraser HW, Armstrong KM. Orlistat enhances warfarin effect. *Ann Pharmacother* 2003;37:510-2.
9. Zhi J, Moore R, Kanitra L, Mulligan TE. Pharmacokinetic evaluation of the possible interaction between selected concomitant medications and orlistat at steady state in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1011-9.
10. Perrio MJ, Wilton LV, Shakir SA. The safety profiles of orlistat and sibutramine: results of prescription-event monitoring studies in England. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:2712-22.
11. U.S. Food and Drug Administration. Orlistat (marketed as Alli and

- Xenical): early communication about an ongoing safety review. FDA [Internet] 2009 [accessed 2015 Feb 26]; Available from: URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm180025.htm>
12. Douglas IJ, Langham J, Bhaskaran K, Brauer R, Smeeth L. Orlistat and the risk of acute liver injury: self controlled case series study in UK Clinical Practice Research Datalink. *BMJ* 2013;346:f1936.
 13. Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, D'Angelo A, Fogari E, Palumbo I, et al. Orlistat and L-carnitine compared to orlistat alone on insulin resistance in obese diabetic patients. *Endocr J* 2010;57:777-86.
 14. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2873-83.
 15. Trouillot TE, Pace DG, McKinley C, Cockey L, Zhi J, Häussler J, et al. Orlistat maintains biliary lipid composition and hepatobiliary function in obese subjects undergoing moderate weight loss. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1888-94.
 16. Ahmed MH. Orlistat and calcium oxalate crystalluria: an association that needs consideration. *Ren Fail* 2010;32:1019-21.
 17. Ahmad FA, Mahmud S. Acute pancreatitis following orlistat therapy: report of two cases. *JOP* 2010;11:61-3.
 18. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:581-8.
 19. Khan MA, Herzog CA, St Peter JV, Hartley GG, Madlon-Kay R, Dick CD, et al. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. *N Engl J Med* 1998;339:713-8.
 20. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3067-77.
 21. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1426-36.
 22. Weissman NJ, Sanchez M, Koch GG, Smith SR, Shanahan WR, Anderson CM. Echocardiographic assessment of cardiac valvular regurgitation with lorcaserin from analysis of 3 phase 3 clinical trials. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:560-7.
 23. Shram MJ, Schoedel KA, Bartlett C, Shazer RL, Anderson CM, Sellers EM. Evaluation of the abuse potential of lorcaserin, a serotonin 2C (5-HT_{2C}) receptor agonist, in recreational polydrug users. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:683-92.
 24. Sadeque AJ, Usmani KA, Palamar S, Cerny MA, Chen WG. Identification of human UDP-glucuronosyltransferases involved in N-carbamoyl glucuronidation of lorcaserin. *Drug Metab Dispos* 2012;40:772-8.
 25. Usmani KA, Chen WG, Sadeque AJ. Identification of human cytochrome P450 and flavin-containing monooxygenase enzymes involved in the metabolism of lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine 2C agonist. *Drug Metab Dispos* 2012;40:761-71.
 26. Horowitz M, Flint A, Jones KL, Hindsberger C, Rasmussen ME, Kapitza C, et al. Effect of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide on appetite, energy intake, energy expenditure and gastric emptying in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;97:258-66.
 27. Lean ME, Carraro R, Finer N, Hartvig H, Lindegaard ML, Rössner S, et al. Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:689-97.
 28. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:843-54.
 29. Jensterle Sever M, Kocjan T, Pfeifer M, Kravos NA, Janez A. Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin. *Eur J Endocrinol* 2014;170:451-9.
 30. Martín-Lacave I, Bernab R, Sampedro C, Conde E, Fernández-Santos JM, San Martín MV, et al. Correlation between gender and spontaneous C-cell tumors in the thyroid gland of the Wistar rat. *Cell Tissue Res* 1999;297:451-7.
 31. Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M, Le Thi T, Daniels GH. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:853-60.
 32. Funch D, Gydesen H, Tornøe K, Major-Pedersen A, Chan KA. A prospective, claims-based assessment of the risk of pancreatitis and

- pancreatic cancer with liraglutide compared to other antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:273-5.
33. Bray GA, Hollander P, Klein S, Kushner R, Levy B, Fitchet M, et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res* 2003;11:722-33.
 34. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiers ML, Najarian T, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2011;20:330-42.
 35. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-52.
 36. Grewal DS, Goldstein DA, Khatana AK, Tanna AP. Bilateral angle closure following use of a weight loss combination agent containing topiramate. *J Glaucoma* 2014 [Epub ahead of print].
 37. Lachkar Y, Bouassida W. Drug-induced acute angle closure glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:129-33.
 38. 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;19:110-20.
 39. 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;21:935-43.