

Topiramate를 복용한 과체중 간질 환자에서 체중변화

계명대학교 의과대학 가정의학교실, *신경과학교실

서영성[†] · 조용원* · 이상도*

연구배경: 항간질제로 개발된 topiramate는 비만환자를 대상으로 한 외국연구에서 용량의존적인 체중감소가 있었다. 그러나 기존 연구결과는 비동양인을 대상으로 한 연구결과이며 국내 연구가 드문 실정이다. 본 연구는 과체중 간질환자에서 topiramate 용량에 따른 체중감량 정도와 혈중 콜레스테롤 및 혈당의 변화를 조사하였다.

방법: 대상군은 2002년 1월부터 2004년 3월까지 간질 치료를 위해 대구지역 모 대학병원 신경과 외래에 내원한 체질량 지수가 23 kg/m² 이상 성인이었다. 연구기간은 12주이며 처음 topiramate를 투여 받은 환자 중 본 연구의 목적에 동의한 56명 중 45명이었다. Topiramate의 투여량은 25 mg/day로 시작한 후 간질발작이 조절될 때까지 매주 증량하였고 조절된 후 유지하였다. 공복혈당, 혈중지질 및 복부지방량은 연구시작 전 및 12주 후 측정하였고, 체중과 허리둘레는 매 방문 때마다 측정하였다.

결과: 대상군은 45명(남 29명, 여 16명)이었고, 나이는 37.7±15.9세였다. 체중 감량 정도는 12주 후 topiramate 100 mg 이상 복용군(23명)에서 5.4±3.2 kg 감소하여 75 mg 이하 복용군(22명)에서의 2.3±2.1 kg 감소에 비해 유의하게 많았다(P<0.05). 복용 전과 비교하여 5% 이상 및 10% 이상 체중감량된 환자는 75 mg 이하 복용군에서 각각 8명(36.4%)과 0명(0.0%)이었고, 100 mg 이상 복용군에서 각각 15명(65.2%) 및 3명(13.0%)이었다. 복부내장지방량의 감소는 100 mg 이상 복용군이 더 현저하였다(P<0.05). 공복혈당과 저밀도 콜레스테롤은 100 mg 이상 복용군에서 더 많이 감소하였고(P<0.05), 혈중 중성지방과 총콜레스테롤은 75 mg 이하군에서 투약 후 더 많이 감소하였다(P<0.05). 수축기 혈압은 100 mg 이상 복용군에서 유의한 감소를 보였다(P<0.05). Topiramate 전체 복용군에서 약물의 부작용을 호소한 환자는 전체 중 22.3% (10명)였다. 이상감각이 15.5%로 가장 많았고, 기억력 장애, 체중 증가, 식욕부진, 집중장애 등의 순이었다.

결론: 과체중 간질환자에서 체중 감소 정도는 topiramate 100 mg 이상 복용군에서 75 mg 이하 복용군에 비하여 더 감소하였다. 과체중 한국인을 대상으로 한 추가적인 대규모 연구가 필요하리라 생각한다.

중심 단어: topiramate, 체중감량, 간질

서 론

지난 20년 동안 전 세계 비만인구는 꾸준히 증가하였으며 따라서 비만관련질환인 고혈압, 제2형 당뇨병, 고지혈증, 관상동맥질환 등이 급격하게 증가하여 왔다.¹⁾ 우리나라도 예외는 아니어서 최근 제2형 당뇨병, 고혈압, 관상동맥질환, 뇌혈관 질환 및 각종 악성종양 등의 비만관련 질환들이 급증하고 있다.²⁾ 이에 따라 관련 질환들의 치료를 위한 의료비가 급증하고 있으나 한편으로는 비만환자에서 체중이 감량되면 혈압이 낮아지고

혈당조절이 용이하게 되며 혈중 지질이상이 호전됨을 관찰할 수 있다.³⁾ 따라서 우리나라 뿐만 아니라 전 세계 정부 및 보건기관에서는 효과적인 비만치료법을 찾고자 노력하고 있다. 최근까지 효과적인 체중감량법으로 식사조절, 운동 행동 교정법들이 사용되고 있고 orlistat와 sibutramine이 FDA에서 장기적으로 사용할 수 있는 항비만약제로 승인되어 사용되고 있다.⁴⁾ 그러나 항비만약제의 개발과 비만에 대한 전국민의 관심이 증가하고 있음에도 비만인구는 매년 증가하고 있다.

항간질제로 개발된 topiramate는 GABA 수용체 뿐만 아니라 Na channel, calcium channel, carbonic anhydrase 및 Kainate/AMPA 수용체에서 glutamate의 작용을 조절하므로 다양한 질환의 치료약제로 사용되고 있다.⁵⁾ 1999년 Biton 등⁶⁾과 2000년 Reife 등⁷⁾이 topiramate의 간질억제효과에 대한 연구를 수행한 후 체중감소 부작용을 보고하였고, 후향적 조사를 다시 시행한 결과 topiramate 복용군에서

접수일: 2005년 12월 15일, 승인일: 2007년 12월 21일

[†]교신저자: 서영성

Tel: 053-250-7263, Fax: 053-250-7071

E-mail: yseo@dsmc.or.kr

본 논문은 (주)한국얀센의 연구비 지원으로 이루어짐.

18개월 이상 체중이 감소되었고 감소된 체중이 연구종료 시점인 24개월까지 유지한 것으로 보고되었다. 동물 실험결과에서도 에너지 대사효율을 감소시켜 에너지 소비를 증가시키며 식욕억제 효과로 체중을 감량시키는 것으로 보고되었다.^{8,9)} 비만환자를 대상으로 한 topiramate의 체중감량효과에 대한 연구는 2003년 Bray 등¹⁰⁾이 보고하였고 6개월 동안 무작위 위약 대조군 연구결과 용량의존적인 체중감소가 있었다. Wilding 등¹¹⁾은 60주 동안 1,282명의 비만환자들을 대상으로 한 연구결과 용량의존적으로 지속적인 체중감소가 있었음을 보고하였다.

한편 국내연구는 양극성 장애 조증환자나 정신분열증 환자에서 주치료제의 보조치료제로서의 topiramate 복용 시 체중 증가가 없거나 감소하였음이 보고되었다.^{12,13)} 따라서 본 연구는 topiramate의 적응증이 되는 간질환자에서 topiramate의 체중감량효과를 알아보고, 체중감량 후 혈중 지표들의 변화를 관찰하고자 하였다.

방 법

1. 연구 대상

대상군은 2002년 1월부터 2004년 3월까지 간질 치료를 위해 대구시내 모 대학병원 신경과 외래에 내원한 BMI 23 kg/m² 이상이고 20세 이상 남녀 성인이며 처음 topiramate를 투여 받은 환자 중 본 연구의 목적에 동의한 56명이었다. 이들 중 10주 이상 복용한 45명을 대상으로 분석하였다. 분석에서 제외된 11명은 모두 8주 이전에 탈락하였다. 분석에 포함된 45명 중 42명은 12주 이상 복용자들이었고 3명은 각각 10주 2명 및 11주 1명이었다. 이들은 75 mg 이하 복용한 저용량군 22명과 100 mg 이상 복용한 고용량군 23명으로 나누었다.

연구 대상군에서 제외 기준은 topiramate 복용 전 연구 시작 3개월 내 5% 이상의 체중증감이 있었거나 갑상선 기능장애자, 여성호르몬 및 부신피질호르몬 사용자는 제외되었다. 대상군들에게 체중조절에 대한 교육을 시행하지는 않았으며 현재 생활습관을 유지하도록 하였다. 이 연구는 계명대학교 동산의료원 임상시험위원회의 승인 후 시행되었다.

2. 용량 조절

이 연구는 개방형 연구로서 topiramate의 투여량은 25 mg/day로 시작하였고, 간질발작이 조절될 때까지 매주 증량하여 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg까지 증량한 후 그 용량을 지속적으로 유지하도록 하였다.

3. 신체계측, 혈당, 혈중 지질 및 복부지방량 측정

신체계측은 본 연구의 목적과 취지를 이해한 연구보조자로 하여금 매 방문 때마다 체중과 허리둘레 및 엉덩이 둘레를 측정하였다. 허리둘레는 줄자를 이용하여 기립자세에서 호기후 장골극과 늑골 사이 가장 짧은 둘레로 하였다. 엉덩이 둘레는 엉덩이 둘레 중 가장 큰 둘레 선으로 하였다.

복부지방량의 측정은 연구시작 전 및 12주 후 복부 CT를 이용하여 요추 4~5번 사이에서 촬영한 후 내장된 컴퓨터를 이용하여 복부내장지방량과 복부피하지방량을 계산하였고, 공복 시 혈당과 혈중 지질도 연구시작 전 및 완료 후 측정하였다.

4. 통계분석

모든 자료의 분석은 SPSS 12.0을 이용하였고 용량에 따른 체중감량정도의 차이나 혈중 지질 및 복부지방량의 차이는 t-test를 이용하였고 복용 전후 각군 내의 혈중지질, 혈당 및 혈압의 차이는 paired t-test를 이용하였다. 분석대상자들은 10주 복용자 2명(75 mg 이하군), 11주 복용자 1명(100 mg 이상군)을 포함한 45명(last observation carried forward) 대상으로 하였으며, 10주 및 11주 복용군을 포함한 분석결과와 12주 이상 복용자만을 대상으로

Table 1. General characteristics of study subjects (n=45).

	≤75 mg (n=22)*	≥100 mg (n=23) [†]
Age (yr)	37.6±18.7	37.9±13.0
Sex (male/female)	12/10	17/6
Convulsion types		
Complex partial seizure (n=22)	10	12
Partial seizure or secondary (n=10)	5	5
Generalized tonic clonic seizure (n=13)	7	6
Weight (kg)	73.3±9.5	77.7±12.5
Body mass index (kg/m ²)	27.2±3.4	28.1±3.3
Waist circumference (cm)	89.6±10.9	91.2±7.8
Hip circumference (cm)	102.8±7.3	104.1±6.5
Visceral fat amount (cm ²)	99.9±46.1	103.7±45.1
Subcutaneous fat amount (cm ²)	198.0±86.9	193.6±85.3
Systolic blood pressure (mmHg)	120.1±12.9	126.4±17.9
Diastolic blood pressure (mmHg)	74.5±12.3	79.1±12.5

Data are mean±SD, except sex and convulsion types which are number.

*2 subjects and [†]1 subject included for last observation carried forward analysis.

한 분석에서 체중 감량에 대한 통계학적인 차이가 없었다. 통계학적인 유의수준은 P값이 0.05 미만일 때로 하였다.

결 과

1. 일반적인 특징

대상군은 45명으로 75 mg 이하 저용량 복용군이 22명이었고, 100 mg 이상 고용량 복용군이 23명이었다. 두 군 간 나이, 성별, 간질유형의 차이가 없었다. 또한 두 군 간 신체 측정지수 및 혈압에서도 차이도 없었다(표 1).

2. 신체계측 변화

체중 감량정도는 12주 후 topiramate 100 mg 이상 복용군에서 5.4 ± 3.2 kg 감소하여 75 mg 이하 복용군에서 2.3 ± 2.1 kg 감소에 비해 유의하게 많았다($P < 0.05$). 복부 내장지방도 100 mg 이상 복용군에서 75 mg 이하 복용군

에 비해 현저하게 감소되었다($P < 0.05$). 한편 허리둘레, 엉덩이둘레, 복부피하지방량의 감소정도는 100 mg 이상 복용군에서 75 mg 이하 복용군에 비해 많았으나 통계학적인 차이가 없었다(표 2).

각 방문주기마다 측정된 체중 감소정도의 차이는 100 mg 이상 복용군에서 6주 후부터 75 mg 이하 복용군에 비해 현저하게 체중감량정도가 많았다($P < 0.05$) (표 3).

3. 체중감량 정도 및 지방분포 변화 비교

5% 이상 및 10% 이상 체중이 감량된 환자수는 75 mg 이하 복용군에서 각각 8명(36.4%), 0명, 100 mg 이상 복용환자에서 각각 15명(65.2%), 3명(13.0%)이었다. 5% 미만 체중감량 된 환자 수는 75 mg 이하 복용군에서 14명(63.6%), 100 mg 이상 복용군에서 8명(34.8%)이었다. 체

Table 2. Changes of anthropometric data before and after 12 weeks.

	≤ 75 mg (n=22)	≥ 100 mg (n=23)
ΔWeight (kg)*	2.3 ± 2.1	5.4 ± 3.2
ΔWaist (cm)	2.9 ± 6.3	4.6 ± 3.6
ΔHip (cm)	3.8 ± 5.3	4.4 ± 3.8
ΔVisceral fat (cm ²)*	4.0 ± 15.1	17.5 ± 25.3
ΔSubcutaneous fat (cm ²)	16.6 ± 26.3	28.5 ± 32.7

Subjects that visceral fat and subcutaneous fat were measured by CT are 19 in ≤ 75 mg group, 21 in ≥ 100 mg group. * $P < 0.05$ by t-test.

Table 3. Weight changes after topiramate.

	0~2 wk	0~4 wk	0~6 wk*	0~8 wk*	0~12 wk*
≤ 75 mg	0.2 ± 0.7	1.0 ± 1.2	1.4 ± 1.4	1.9 ± 1.9	2.3 ± 2.1
≥ 100 mg	0.4 ± 0.8	1.5 ± 0.9	2.9 ± 1.4	3.8 ± 2.3	5.4 ± 3.2

Data are mean±SD (kg). * $P < 0.05$ by t-test.

Table 4. Frequencies according to percentage of weight reduction.

	≤ 0%	< 5%	≥ 5%	≥ 10%
Topiramate ≤ 75 mg (n=22)	4 (18.9)	14 (63.6)	8 (36.4)	0
Topiramate ≥ 100 mg (n=23)	1 (4.3)	8 (34.8)	15 (65.2)	3 (13.0)

Data are number (%).

Table 5. Comparisons of blood glucose, lipid and blood pressure within groups between before and 12 week.

	≤ 75 mg		≥ 100 mg	
	Before	12 week	Before	12 week
Blood glucose (mg/dl)	105.9 ± 42.1	98.7 ± 22.1	100.9 ± 24.6	$86.6 \pm 10.7^*$
Total cholesterol (mg/dl)	193.8 ± 35.6	$182.1 \pm 34.9^*$	198.5 ± 66.5	167.5 ± 38.2
Triglyceride (mg/dl)	183.1 ± 100.9	$150.3 \pm 85.4^*$	172.6 ± 90.0	138.4 ± 72.1
HDL cholesterol (mg/dl)	40.6 ± 9.3	41.7 ± 9.9	43.9 ± 11.0	42.6 ± 8.9
LDL cholesterol (mg/dl)	108.0 ± 30.6	102.1 ± 28.8	119.5 ± 40.7	$92.9 \pm 19.7^*$
Systolic blood pressure (mmHg)	120.1 ± 12.9	117.1 ± 13.9	126.4 ± 17.9	$117.3 \pm 14.0^*$
Diastolic blood pressure (mmHg)	74.5 ± 12.3	73.5 ± 8.2	79.1 ± 12.5	75.1 ± 9.8

Data are mean±SD. * $P < 0.05$ by paired t-test.

Table 6. Adverse events reported by 10 subjects.

	≤75 mg	≥100 mg	Total
Paresthesia	3	4	7 (15.5)
Memory difficulty	1	1	1 (4.4)
Weight gain	0	1	1 (2.2)
Anorexia	1	0	1 (2.2)
Concentration difficulty	0	1	1 (2.2)

Data are number (%).

증감량이 없었거나 오히려 증가하였던 환자수는 75 mg 이하 복용군에서 4명(18.9%), 100 mg 이상 복용군에서 1명(4.3%)이었다(표 4).

5. 혈당, 지질 및 혈압

공복혈당은 두 군에서 복용 후 모두 감소하였으나 100 mg 이상 복용군에서 더 많이 감소하였고($P<0.05$), 혈중 중성지방과 총콜레스테롤은 75 mg 이하군에서 더 많이 감소하였다($P<0.05$). 저밀도 콜레스테롤은 100 mg 이상 복용군에서 더 많이 감소하였다($P<0.05$).

한편 혈압은 두 군 모두 복용 후 혈압이 복용 전에 비해 감소하였고 특히 수축기 혈압은 100 mg 이상 복용군에서 통계학적으로 의미 있는 감소를 보였다($P<0.05$) (표 5).

5. 부작용

Topiramate 전체 복용군에서 약물의 부작용을 호소한 환자는 전체 중 22.3% (10명)였다. 이상각각이 15.5%로 가장 많았고, 기억력 장애, 체중 증가, 식욕부진, 집중장애 등의 순이었다. 복용군에 따른 부작용의 빈도차이는 없었다(표 6).

고 찰

비만환자에서 식사조절과 운동으로 체중을 조절할 수 있지만 장기적인 효과는 의문시된다.¹⁴⁾ 따라서 감량된 체중을 장기적으로 유지하기 하거나 체중감량을 용이하게 하기 위해 흔히 약제를 사용하며^{15,16)} 이 중 미국 FDA에서 장기간 사용이 인정된 약제는 orlistat와 sibutramine 이다.⁴⁾

항간질제로 개발된 topiramate는 항간질 효과뿐만 아니라 체중감량효과도 있는 것으로 알려져 있으나 확실한 기전은 밝혀져 있지 않았다. 그러나 동물실험결과 topiramate는 식욕을 감소시키고 에너지 소비효율을 저하시키는 것으로 보고되었다.^{9,17,18)} 즉 topiramate가 갈색지방

세포와 근육세포에서 lipoprotein lipase를 활성화 하여 발열반응과 기질 산화를 증가시키는 것으로 추정되었다. Topiramate는 Uncoupling protein 2 및 3의 발현을 증가시켜 에너지 효율을 감소시키는 것 같다.¹⁸⁾

본 연구는 비만한 간질환자의 발작조절을 위해 topiramate를 사용한 군에서 체중감소정도를 관찰한 국내 첫 연구이다. 본 연구결과 topiramate를 복용한 군의 88.9%에서 복용 12주 후 체중이 감소하였고 75 mg 이하 복용군에서 2.3 ± 2.1 kg, 100 mg 이상 복용군에서 5.4 ± 3.2 kg 각각 감소하였다. 본 연구와 비슷한 Ben-Menachem 등¹⁹⁾의 연구에서도 복용 3개월 후 평균 3.7 ± 2.6 kg 감소하였다. 24주 진행된 연구 Bray 등¹⁰⁾의 연구에서는 복용 24주 후 64 mg, 96 mg, 192 mg, 384 mg 복용군에서 각각 6.0 kg, 6.8 kg, 8.3 kg, 8.9 kg 감소하였다. 60주 동안 진행된 전향적 위약 대조군 연구에서는 96 mg 복용군에서 7.3 kg, 192 mg 복용군에서 9.3 kg의 체중감소가 있었다.¹¹⁾ 한편 국내 연구로서 비만 또는 과체중인 정신분열병환자를 대상으로 주치료제의 보조 치료제로서 8주 투여한 연구¹³⁾ 결과 고용량군(>100 mg)에서 약 3.9 kg의 체중감량이 있었고 저용량군(≤100 mg)에서 약 1.2 kg의 체중이 감량되었다. 본 연구에서도 8주 복용 시 100 mg 이상 복용군에서 3.8 ± 2.3 kg, 75 mg 이하 복용군에서 1.9 ± 1.9 kg으로 비슷한 결과를 보였다.

비만환자에서 동반된 비만관련 질환을 호전시킬 수 있거나 새로운 질환의 발생을 예방하기 위해서는 5~10%의 체중감소가 이루어져야 하는 것으로 알려져 있다.^{3,20)} 본 연구결과 5% 이상 체중이 감소한 환자는 75 mg 이하 및 100 mg 이상 복용군에서 각각 36.4%, 65.2%였다. 이는 Bray 등¹⁰⁾의 64 mg 복용군에서 41%, 96 mg 복용군에서 43%에서와 비교해 볼 때 복용기간의 차이는 있지만 어느 정도 유사한 것으로 볼 수 있다. 그러나 1년 이상 연구한 Astrup 등²¹⁾과 Wilding 등¹¹⁾의 위약대조군 연구에서는 96 mg 복용군에서 5% 이상 체중감소자가 각각 96%와 54%였다. 이러한 차이는 본 연구가 위약 대조군 연구가 아니었고, 연구기간도 짧았으며, 체중감량에 필수인 식사, 운동 및 행동수정에 대한 교육이 병행되지 않았던 결과로 생각된다.

체중감량 후 혈중 콜레스테롤 변화는 메타 분석한 결과²²⁾ 1 kg의 체중이 감량될 때마다 총콜레스테롤은 0.05 mM 감소되고 고밀도 콜레스테롤은 0.007 mM 증가하며 중성지방은 0.015 mM 감소하였다. 또한 항비만약제 투약으로 체중이 감량되어도 혈중 콜레스테롤이 개선되었다.²³⁻²⁵⁾ 본 연구결과에서도 체중감량 후 공복혈당, 혈중 지질 및 혈압이 75 mg 이하 복용군과 100 mg 이상 복용군에서 복용 전에 비해 감소하였다.

본 연구 결과 topiramate 복용자에서 호소한 부작용은 이상감각을 가장 많이 호소하였고, 이는 carbonic anhydrase의 활성도 저하의 결과로 생각되지만 약제를 중단할 정도로 심각하게 호소한 경우는 없었다. 본 연구보다 장기간 지속된 Bray 등¹⁰⁾의 6개월 연구에서는 64 mg 복용군의 36%, 96 mg 복용군의 41%에서 이상감각을 호소하였고 피로감, 기억장애 등의 순으로 보고하였다. Wilding 등¹¹⁾의 장기간 연구에서는 96 mg 복용군의 54%에서 이상감각을 호소하였다. 본 연구가 타 연구^{10,11)}보다 부작용의 빈도가 낮은 이유는 상대적으로 낮은 복용량과 복용기간으로 생각된다. 또한 본 연구는 간질환자를 대상으로 수행된 것으로 엄격하게 수행된 타 연구^{10,11)}와 달리 간질환자들의 간질발작 조절이 일차적 목적이었고 그결과 환자들이 관련증상을 과소보고 했을 가능성으로 추정할 수 있다.

본 연구는 위약-대조군 연구가 아니며, 간질환자를 대상으로 한 제한점이 있고, 표본수가 적으며, 체중감량을 위한 식사, 운동 및 행동 수정요법을 수행하지 못했다. 그러나 본 연구결과 한국인 과체중 간질환자에서 topiramate 100 mg 이상 복용자는 75 mg 이하 복용자보다 현저한 체중감소와 공복혈당 및 수축기 혈압이 개선되었다. 추후 더 많은 환자를 대상으로 topiramate의 체중감량에 대한 위약-대조군연구와 함께 용량과 효과에 대한 연구도 시행되어야 할 것으로 생각한다.

ABSTRACTS

Weight Changes with Topiramate in Korean Overweight Epileptic Patients

Young Sung Suh, M.D., Yong Won Cho, M.D.*, Sang Do Lee, M.D.*

Departments of Family Medicine and *Neurology, Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea

Background: The purpose of this study was to evaluate weight reduction effect of topiramate on Korean overweight epileptic patients.

Methods: A total of 45 adult overweight epileptic subjects taking topiramate who visited an epilepsy clinic of Dongsan Medical Center, Daegu, Korea, were enrolled for this study. Anthropometric data were collected whenever they visited the clinic in 12 weeks. None of subjects participated in a non-pharmacological weight-loss program. This study compared the weight change of Korean

overweight epileptic subjects with 75 mg or less of topiramate (group A) and those with 100 mg or above of topiramate (group B).

Results: The mean body weight at 12 weeks was significantly reduced by 2.3 ± 2.1 kg in group A and 5.4 ± 3.2 kg in group B than the baseline body weight ($P < 0.05$). Weight loss of 5% and 10% of the baseline weight were achieved by 36.4% and 0% in subjects of group A, and 65.2% and 13.0% in group B, respectively. Weight changes were significantly different at 4, 6, 8 and 12 weeks between group A and B ($P < 0.05$). Improvements were observed in blood pressure, lipid profiles and fasting glucose in group A or B.

Conclusion: In topiramate treatment of Korean overweight epileptic patients, weight change was more significant in subjects with 100 mg or above of topiramate than in subjects with 75 mg or less. Further investigation of topiramate's efficacy and safety in Korean overweight subjects is needed. (J Korean Acad Fam Med 2008;29: 20-25)

Key words: topiramate, weight reduction, epilepsy

참 고 문 헌

1. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA 1999;282(16):1523-9.
2. Jee SH, Pastor-Barriuso R, Appel LJ, Suh I, Miller ER 3rd, Guallar E. Body mass index and incident ischemic heart disease in South Korean men and women. Am J Epidemiol 2005;162(1):42-8.
3. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. Int J Obes Relat Metab Disord 1992;16(6):397-415.
4. Klein S. Long-term pharmacotherapy for obesity. Obes Res 2004;12(Suppl):163-6.
5. Dodgson SJ, Shank RP, Maryanoff BE. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. Epilepsia 2000;41(Suppl 1):35-9.
6. Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, Reife R, Lim P, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. Neurology 1999;52(7):1330-7.
7. Reife R, Pledger G, Wu SC. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. Epilepsia 2000;41(Suppl 1):66-71.

8. Richard D, Ferland J, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition* 2000;16(10):961-6.
9. Richard D, Picard F, Lemieux C, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. The effects of topiramate and sex hormones on energy balance of male and female rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(3):344-53.
10. 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(6):722-33.
11. Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, Vercruysse F, Fitchet M; OBES-002 Study Group. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(11):1399-410.
12. 박원명, 신영철, 우종임, 윤보현, 이중서, 전덕인 등. Topiramate와 Divalproex의 양극성 장애 조증 삽화에서의 효과 및 안전성비교 연구. *대한정신약물학회지* 2004; 15(4):425-32.
13. 고영훈, 조숙행, 도석영, 조웅, 박정현, 천동열 등. 비만 또는 과체중이 수반된 정신분열병 환자에서 Topiramate의 체중감량에 대한 임상연구. *대한정신약물학회지* 2004;15(4):433-9.
14. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults--the evidence report. *Obes Res* 1998;6(Suppl 2):51S-209S.
15. Stafford RS, Radley DC. National trends in antiobesity medication use. *Arch Intern Med* 2003;163(9):1046-50.
16. Weigle DS. Pharmacological therapy of obesity: past, present, and future. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2462-9.
17. Picard F, Deshaies Y, Lalonde J, Samson P, Richard D. Topiramate reduces energy and fat gains in lean (Fa/fa) and obese (fa/fa) Zucker rats. *Obes Res* 2000;8:656-63.
18. York DA, Singer L, Thomas S, Bray GA. Effect of topiramate on body weight and body composition of Osborne-Mendel rats fed a high-fat diet: alteration in hormones, neuropeptide, and uncoupling protein mRNAs. *Nutrition* 2000;16:967-75.
19. Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, Stagg A, Smith U. Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obes Res* 2003;11(4):556-62.
20. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002;25(12):2165-71.
21. Astrup A, Caterson I, Zelissen P, Guy-Grand B, Carruba M, Levy B, et al. Topiramate: long-term maintenance of weight loss induced by a low-calorie diet in obese subjects. *Obes Res* 2004;12:1658-69.
22. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320-8.
23. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999;7:189-98.
24. O'Connor HT, Richman RM, Steinbeck KS, Caterson ID. Dexfenfluramine treatment of obesity: a double blind trial with post trial follow up. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:181-9.
25. Van Gaal LF, Broom JI, Enzi G, Toplak H. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. Orlistat Dose-Ranging Study group. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:125-32.