

# 비만 여성에서 Sibutramine이 혈중 Adipocytokine에 미치는 영향

우리들 병원<sup>1</sup>, 연세대학교 의과대학 내분비대사내과, 21세기 당뇨병·혈관 연구소<sup>2</sup>

윤수지<sup>1</sup> · 김철식 · 박종숙 · 남주영 · 김뜰미 · 김경욱  
안철우 · 차봉수 · 임승길 · 이현철 · 김경래 · 허갑범<sup>2</sup>

## The Effect of Sibutramine on the Serum Adiponectin Level in Obese Women

Soo Jee Yoon<sup>1</sup>, M.D., Chul Sik Kim, M.D., Jong Suk Park, M.D., Joo Young Nam, M.D.,  
Dol Mi Kim, M.D., Kyung Wook Kim, M.D., Chul Woo Ahn, M.D., Bong Soo Cha, M.D.,  
Sung Kil Lim, M.D., Hyun Chul Lee, M.D., Kyung Rae Kim, M.D., Kap Bum Huh<sup>2</sup>, M.D.

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea,  
Wooridul Hospital<sup>1</sup>, 21th Century Diabetes and Vascular Research Institute<sup>2</sup>*

### 요 약

**연구배경:** 본 연구에서는 비만 여성에서 sibutramine이 체성분 변화와 혈중 adiponectin 농도 및 인슐린 저항성에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

**방법:** 다른 질환을 동반하지 않은 28명의 비만 여성 (BMI >25 kg/m<sup>2</sup>)을 대상으로 하였고, 평균 연령은 34.5±13.7세, 평균 체질량지수는 31.0±4.1 kg/m<sup>2</sup>였다. 12주간 매일 10 mg의 sibutramine을 복용하도록 하였고, 공복 후 혈청 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 인슐린, C-peptide, 유리지방산, TNF- $\alpha$  및 adiponectin 농도를 측정하였다. 또한 모든 환자에서 체성분석 검사를 시행하였고, 요추 4~5와 대퇴 중간수준에서 컴퓨터단층촬영을 시행하여 복부 피하지방 및 내장지방, 대퇴부 저밀도 근육 면적을 측정하였다.

**결과:** 체질량지수는 31.0±4.1에서 28.7±4.2 kg/m<sup>2</sup>, 체지방량은 30.6±5.9에서 26.4±6.1 kg, 체지방률은 37.8±3.8에서 35.0±4.3%로 투여 8주 후 통계적으로 의미 있는 감소를 보였다 (P<0.01). 복부 피하지방 및 내장지방 면적도 315.7±125.6에서 263.7±117.9 cm<sup>2</sup>와 114.8±41.1에서 91.9±33.1 cm<sup>2</sup>로 투여 8주 후 통계적으로 의미 있게 감소하였다 (P<0.01). 반면 대퇴부 저밀도 근육 면적은 투여 4주째부터 17.2±7.5에서 11.6±5.9 cm<sup>2</sup>로 통계적으로 의미 있는 감소를 보였다 (P<0.01). 인슐린 저항성 지표인 HOMA score는 2.76±1.37에서 2.20±1.12로 투여 4주째부터 의미 있게 감소하였다 (P<0.01). 혈중 adiponectin 농도도 5.34±1.27에서 6.37±1.67  $\mu$ g/mL로 투여 4주째 통계적으로 의미 있게 증가하였다

교신저자: 안철우, 서울특별시 강남구 도곡동 146-92, 영동세브란스병원 내과

Tel: 02)3497-3339, Fax: 02)3463-3882, E-mail: acw@yumc.yonsei.ac.kr, Mobile: 016-210-0097

\*본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업 (03-PJ1-PG1-CH05-0005)의 지원에 의하여 이루어진 것임

( $P < 0.01$ ). 혈중 TNF- $\alpha$  농도는 통계적으로 의미 있는 변화를 보이지 않았다 ( $12.25 \pm 2.75$  to  $11.47 \pm 2.39$  pg/mL).

결론: 본 연구에서 혈중 adiponectin, 유리 지방산, 중성지방과 HOMA score 및 대퇴부 저밀도 근육의 변화는 체중 감량을 선행하였다. 즉, 인슐린 저항성과 유리 지방산 대사의 변화가 체중의 감량보다 선행되었다. 이는 sibutramine 투여 시 혈중 adiponectin 농도가 증가되고, 여기에 유리 지방산 대사,  $\beta$  3-adrenoreceptors, 또는 uncoupling protein의 변화가 관여할 것으로 사료된다.

중심단어: Adiponectin, 인슐린 저항성, HOMA, 유리 지방산, 대퇴부 저밀도 근육

## 서 론

지방세포는 최근까지도 단순히 중성지방 상태로 에너지를 저장하는 조직으로만 생각되었으나, 1994년 ob gene에 의해 발견되는 leptin의 발견이후 지방세포가 호르몬과 사이토카인을 분비하여, 식이 습관, 에너지 대사, 탄수화물 및 지질 대사에 여러 가지 영향을 준다는 것을 알게 되었다<sup>1)</sup>.

지방조직에서 발견되는 ob gene은 지방조직으로부터 체중 조절의 신호전달의 기능을 담당하고, 이 유전자의 산물인 167개의 아미노산으로 된 단백질인 leptin은 혈중을 순환하며 식이섭취량과 에너지소모를 조절해 에너지 항상성의 균형을 유지하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다<sup>2)</sup>.

leptin을 시작으로 지방조직에서 생성되는 호르몬과 사이토카인에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 이들은 체중조절과 포도당 항상성 조절에 필수적인 요소로 밝혀지고 있다. 예를 들어, 선천성 또는 후천성 지방위축증 환자들의 경우 심한 인슐린 저항성을 보이며<sup>3)</sup>, 지방조직을 이식할 경우 그 양에 비례하여 인슐린 저항성이 호전된다<sup>4)</sup>. 또한 leptin을 투여할 경우 인슐린 저항성이 감소하지만 정상으로 회복되지는 않는다<sup>5)</sup>. leptin이 결핍된 ob/ob mice에서도 leptin 투여시 고혈당은 감소하지만, 혈중 인슐린 농도는 정상으로 회복되지 않는다<sup>6)</sup>. 이러한 사실들을 종합해 볼 때 leptin이 인슐린 저항성에 분명히 관여하지만 이외에도 다른 물질이 인슐린 저항성에 작용하며, leptin, adiponectin, TNF- $\alpha$ , resistin 등이 연구되고 있다.

이중 adiponectin은 구조적으로 collagen이나 TNF- $\alpha$ 와 유사한 당단백질로 비만한 환자에서 감소되어 있고 체중 감소 시 증가 된다<sup>7-8)</sup>. 또한 adiponectin은 비만이나 대사증후군과 동반된 동맥경화증이나 심혈관계 질환의 발생에 작용할 것으로 추정되고 있다<sup>9)</sup>. 최근 연구 결과에 의하면 adiponectin은 인슐린과 에너지 항상성을 조절하며 adiponectin 농도가 낮은 것은 비만 및 인슐린 저항성과 밀접하게 연관되어 있다<sup>10)</sup>. 즉, 제2형 당뇨병 환자에서 혈중 인슐린 농도와 지방조직의 adiponectin의 유전자 발현이 감소되어 있고<sup>11-12)</sup>, 사람에게서 혈중 adiponectin 농도는 혈중 인슐린 농도와 음의 상관관계를 보이고, 정상혈당-고인슐린 혈중 클램프 검사에서 인슐린 감수성과 양의 상관관계를 보인다<sup>13)</sup>. 또한 adiponectin은 체지방과 무관하게 인슐린 작용에 영향을 준다<sup>13)</sup>. mice에 adiponectin을 투여 할 경우 먹이 섭취를 줄이지 않아도 체중감량을 유발한다는 연구 결과가 있다<sup>14-15)</sup>. 또한, 인슐린 저항성은 체지방량과 무관하게 근육 내 중성지방 함량과 연관성을 보인다고 보고되고 있다<sup>16)</sup>. adiponectin을 투여할 경우 정상 mice와 당뇨병 mice에서 인슐린 분비를 자극하지 않고 간에 직접 작용하여 혈당을 감소시킨다<sup>17)</sup>. adiponectin의 포도당 대사에 대한 작용 기전은 다 밝혀지지 않았지만 간에서 포도당 생성을 감소시키고, 근육에서 지방 산화를 증가시켜 포도당 사용을 증가시켜 혈중 유리지방산을 감소시킨다<sup>8,14)</sup>. 또한 중추 신경계에 대한 작용도 배제할 수는 없다<sup>18-19)</sup>.

비만이 대사증후군과 동반되기 때문에 치료해야 할 질병으로 인식되기 시작하면서 비만의 치료에 대한 연

**Table 1.** Baseline Anthropometric Characteristics of 28 Subjects

Parameters	
Body weight (kg)	81.0±12.9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.0±4.1
Fat mass (kg)	30.6±5.9
Lean mass (kg)	47.4±8.1
Percent body fat (%)	37.8±3.8
Visceral fat (cm <sup>2</sup> )	114.8±41.1
Subcutaneous abdominal fat (cm <sup>2</sup> )	315.7±125.4
VSR	0.4±0.2
Total abdominal fat (cm <sup>2</sup> )	430.5±127.7
Thigh low density muscle (cm <sup>2</sup> )	17.2±7.5
Thigh normal density muscle (cm <sup>2</sup> )	111.6±31.4

Data are means±SD. BMI, body mass index; VSR, visceral fat/subcutaneous fat ratio

**Table 2.** Baseline Biochemical Characteristics of 28 Subjects

Parameters	
Fasting glucose (mmol/L)	5.40±0.44
OGTT 2-hr glucose (mmol/L)	7.30±1.28
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.57±0.36
Fasting serum insulin (pmol/L)	67.46±29.99
Fasting serum C-peptide (nmol/L)	1.17±0.54
Free fatty acid (mmol/L)	632.18±228.19
HOMA-IR	2.76±1.37
Total cholesterol (mmol/L)	5.39±0.96
Triglyceride (mmol/L)	1.52±0.74
HDL cholesterol (mmol/L)	1.35±0.36
LDL cholesterol (mmol/L)	3.69±0.87

Data are means±SD. HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; OGTT 2-hr glucose, oral glucose tolerance test 2-hour glucose

구가 활발히 진행되고 있다. 현재 임상적으로 사용되고 있는 약물인 Sibutramine은 세로토닌과 노르아드레날린의 재흡수를 억제해 시상하부에서 식욕을 억제시키고 교감신경을 활성화시켜 체내 대사를 항진시키는 약물로<sup>20)</sup>, ob/ob mice에서 장기간 투여 시 체중을 줄이고 혈중 유리 지방산 농도를 낮추며 고인슐린혈증을 개선해 인슐린 저항성을 개선한다는 연구가 있다<sup>21)</sup>. 또한 최근 연구 결과에 의하면, 사람에서도 sibutramine 투여 후 체중 감량이 인슐린 저항성과 동반된 혈관 위험인자를 개선한다고 보고되고 있으나<sup>22)</sup>, 그 이전에 대한 연구는 아직 부족한 상태이다. 본 연구에서

는 매일 sibutramine 10 mg을 12주간 투여 후 치료 전후의 체성분석, 인슐린 저항성, 근육 내 중성지방함량 및 adiponectin을 측정하였다.

## 방 법

### 1. 대상

BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 이상인 28명의 여성을 대상으로 하였으며 평균 연령은 34.5±13.7세이었다. 고혈압, 당뇨, 허혈성 심질환, 심한 고지혈증(혈중 총콜레스테롤 > 300 mg/dL, 혈중 중성지방 > 300 mg/dL) 및 기타 질

**Table 3.** Anthropometric Sequential Changes Before and After Weight Loss of 28 Women Treated with Sibutramine

	Baseline	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Weight (kg)	81.0±12.9	79.2±12.9	77.3±13.1*	75.1±13.1**
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.00±4.10	30.36±4.21	29.62±4.13*	28.72±4.16**
Fat mass (kg)	30.6±5.9	29.3±5.7	28.4±6.0*	26.4±6.1**
Lean mass (kg)	47.4±8.1	46.8±8.4	46.3±8.4*	45.9±8.3**
Body fat (%)	37.8±3.8	37.0±4.0	36.7±3.9*	35.0±4.3**
AVF (cm <sup>2</sup> )	114.8±41.14	108.2±39.5	100.9±36.2*	91.9±33.1**
ASF (cm <sup>2</sup> )	315.7±125.4	306.2±122.8	288.3±118.4*	263.7±117.9**
TAF (cm <sup>2</sup> )	430.5±127.7	414.6±126.5	389.3±126.9*	355.6±124.6**
TLDM (cm <sup>2</sup> )	17.2±7.5	15.7±6.1*	14.4±5.7**	13.6±5.9**
TNDM (cm <sup>2</sup> )	111.6±31.4	109.2±33.6	107.3±35.9	105.1±38.6

Data are means±SD. \*P<0.05; \*\*P<0.01. BMI, body mass index; AVF, abdominal visceral fat; ASF, abdominal subcutaneous fat; TAF, total abdominal fat; TLDM, thigh low density muscle; TNDM, thigh normal density muscle

**Table 4.** Biochemical Parameter and Adipocytokine Sequential Changes Before and After Weight Loss of 28 Women Sibutramine Treatment

	Baseline	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Fasting glucose (mmol/L)	5.40±0.44	5.38±0.39	5.38±0.40	5.35±0.32
2-hr glucose (mmol/L)	7.30±1.28	7.27±1.31	7.31±1.29	7.29±1.16
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.57±0.36	5.58±0.36	5.55±0.29	5.54±0.30
Fasting insulin (pmol/L)	67.46±29.99	60.45±27.28*	57.16±25.46*	55.56±24.83*
Fasting C-peptide (nmol/L)	1.17±0.54	1.16±0.53	1.14±0.48	1.11±0.46
Free fatty acid (mmol/L)	632.2±228.2	586.2±201.6*	573.8±161.5*	544.0±137.8*
HOMA-IR	2.76±1.37	2.41±1.21*	2.28±1.18*	2.20±1.12*
Total cholesterol (mmol/L)	5.39±0.96	5.38±0.88	5.35±0.79	5.33±0.72
Triglyceride (mmol/L)	1.52±0.74	1.39±0.59*	1.34±0.58*	1.35±0.47*
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.35±0.36	1.36±0.37	1.38±0.40	1.39±0.38
LDL-cholesterol (mmol/L)	3.69±0.87	3.65±0.72	3.61±0.76	3.62±0.66
Adiponectin (µg/mL)	5.34±1.27	5.87±1.49*	6.21±1.55**	6.37±1.67**
TNF-α (pg/mL)	12.25±2.75	12.16±2.73	11.78±2.50	11.47±2.39

Data are means±SD. \*P<0.05; \*\*P<0.01. 2-hr glucose, oral glucose tolerance test 2-hour glucose; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance

환을 가지고 있는 환자는 제외하였다. Sibutramine을 제외한 다른 약물을 복용 중인 환자는 연구 대상에서 제외하였다.

총 12주간 매일 10 mg의 sibutramine을 경구 투여 하였다. 모든 대상 환자는 저열량 식사요법 (총 섭취열량은 표준체중 kg당 25 kcal)을 하였으며, 총 섭취열량 중 50%는 탄수화물, 30%는 지방, 20%는 단백질로 섭

취 하도록 교육하였다.

## 2. 방법

### (1) 생화학적 지표 측정

금식 후 채혈하여 혈청 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤 (Daiichi, Hitachi 747) 농도와 유리지방산 (Daiichi,

**Table 5.** Insulin Resistance and Adipocytokine Sequential Change Before and After Weight Loss of 28 Women Sibutramine Treatment

	Baseline	4 weeks	8 weeks	12 weeks
HOMA-IR	2.76±1.37	2.41±1.21*	2.28±1.18*	2.20±1.12*
Adiponectin (µg/mL)	5.34±1.27	5.87±1.49*	6.21±1.55**	6.37±1.67**
TNF-α (pg/mL)	12.25±2.75	12.16±2.73	11.78±2.50	11.47±2.39

Data are means±SD. \*P<0.05; \*\*P<0.01. HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance

**Table 6.** The Correlation Between Serum Adiponectin Concentrations and Metabolic Variables Before and 4 and 12 Weeks During Sibutramine Treatment

	Baseline	4 weeks	12 weeks
Age	-0.11	-0.13	-0.13
BMI	-0.47*	-0.32	-0.47*
Fat mass	-0.25	-0.27	-0.26
Percent body fat	0.18	0.14	0.11
Visceral fat	-0.55**	-0.35	-0.62**
Subcutaneous abdominal fat	-0.27	-0.26	-0.24
VSR	-0.27	-0.30	-0.33
Total abdominal fat	-0.44*	-0.38	-0.40*
Thigh low density muscle	-0.50**	-0.47**	-0.51**
Fasting serum insulin	-0.68**	-0.56**	-0.61**
Free fatty acid	-0.40*	-0.41*	-0.44*
HOMA-IR	-0.69**	-0.64**	-0.63**
TNF-α (pg/mL)	-0.35	-0.37	-0.34

\*P<0.05; \*\*P<0.01. BMI, body mass index; VSR, visceral fat/subcutaneous fat ratio; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance.

Olympus AU640) 농도를 측정하였다. 또한 공복 시 혈청 인슐린과 C-peptide (ECIA, DPC, Immulite 2000) 및 당화혈색소 (Bio-Rad, Variant II) 농도를 측정하였다. 모든 환자는 75 g 당부하 검사를 시행하였다.

### (2) 인슐린 저항성 측정

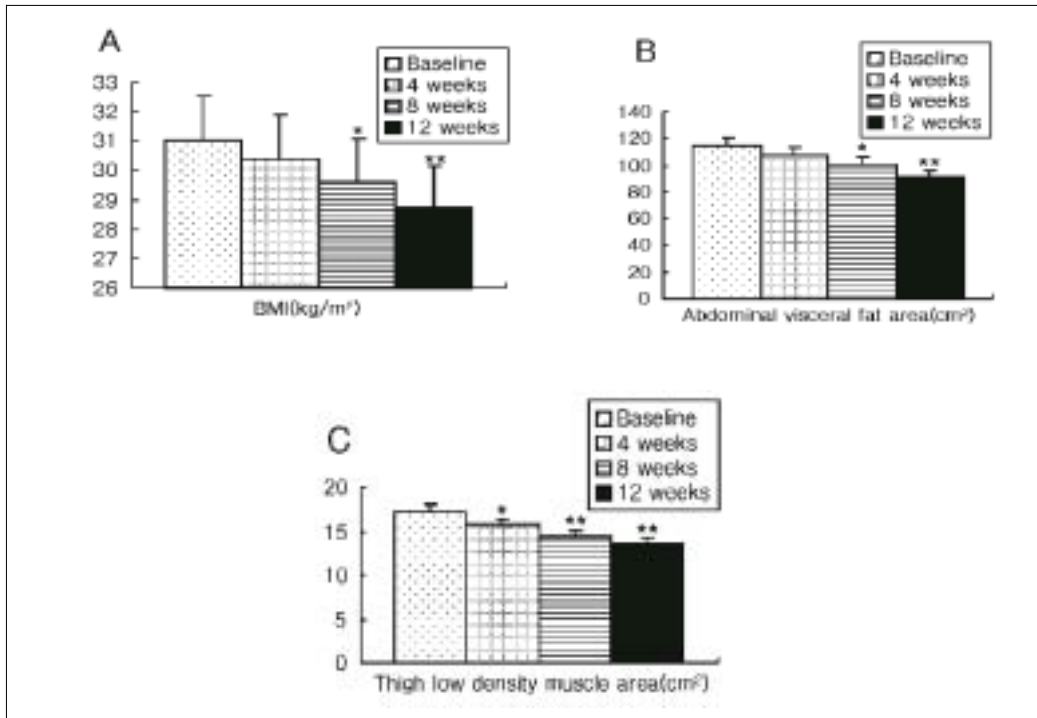
인슐린 저항성은 다음과 같이 HOMA 법을 이용하였다<sup>23)</sup>.

인슐린 저항성 (HOMA-IR)=[fasting insulin (U/mL) ×fasting glucose (mmol/L)]/22.5

### (3) 체성분 및 체지방 분포 측정

체질량지수는 체중 (kg)/신장 (m<sup>2</sup>)으로 산출하였다.

이중 에너지 방사선 측정법 (Delphi, Hologic QDR 1500)으로 치료 전과 치료 12주 후의 체지방량과 체지방량을 측정하였다. 모든 환자들은 누운 자세에서 전산화 단층 촬영 (Philips, Tomoscan 350, Mahway, NJ)을 이용하여 복부 와 중간 대퇴부 횡단면의 지방면적을 측정하였다<sup>24)</sup>. 4-5번 요추간 횡단면 부위에서 Hounsfield number가 -150에서 -50 사이의 조직을 지방으로 간주하고 측정하여 총 복부 지방면적을 구하였다. 복부와 배부의 복막을 경계로 안쪽을 내장지방조직 (visceral fat tissue)으로 바깥쪽을 피하지방조직 (subcutaneous fat tissue)으로 각각의 단면적을 구하고, 내장지방면적/피하지방면적 비 (visceral fat area/subcutaneous fat area, VSR)를 계산하였다. 전장골능



**Fig. 1.** Sequential changes of body composition before and after sibutramine treatment. A: BMI. B: abdominal visceral fat area. C: mid thigh low density muscle area. \*P <0.05; \*\*P<0.001.

과 슬개골 중간 부위인 중간 대퇴부에서 Hounsfield number가 -150에서 -50 사이의 조직을 지방으로, Hounsfield number가 0에서 100사이의 조직을 근육으로 간주하여 측정하고, 근육은 Hounsfield number에 따라 정상 근육 조직(31~100 Hounsfield units)과 저밀도 근육조직(0~30 Hounsfield units)으로 나누었다<sup>25)</sup>.

#### (4) 지방세포 분비물질 (adipocytokines) 의 측정

공복 시 채혈한 혈청을 분리하여 섭씨 -70도에 냉동 보관하였다. 혈청 adiponectin 농도는 방사 면역 측정법(Linco, USA, RIA)으로 측정하였고, TNF- $\alpha$  농도는 면역 측정법(Biosource, Belgium, ELISA)을 이용하여 측정하였다.

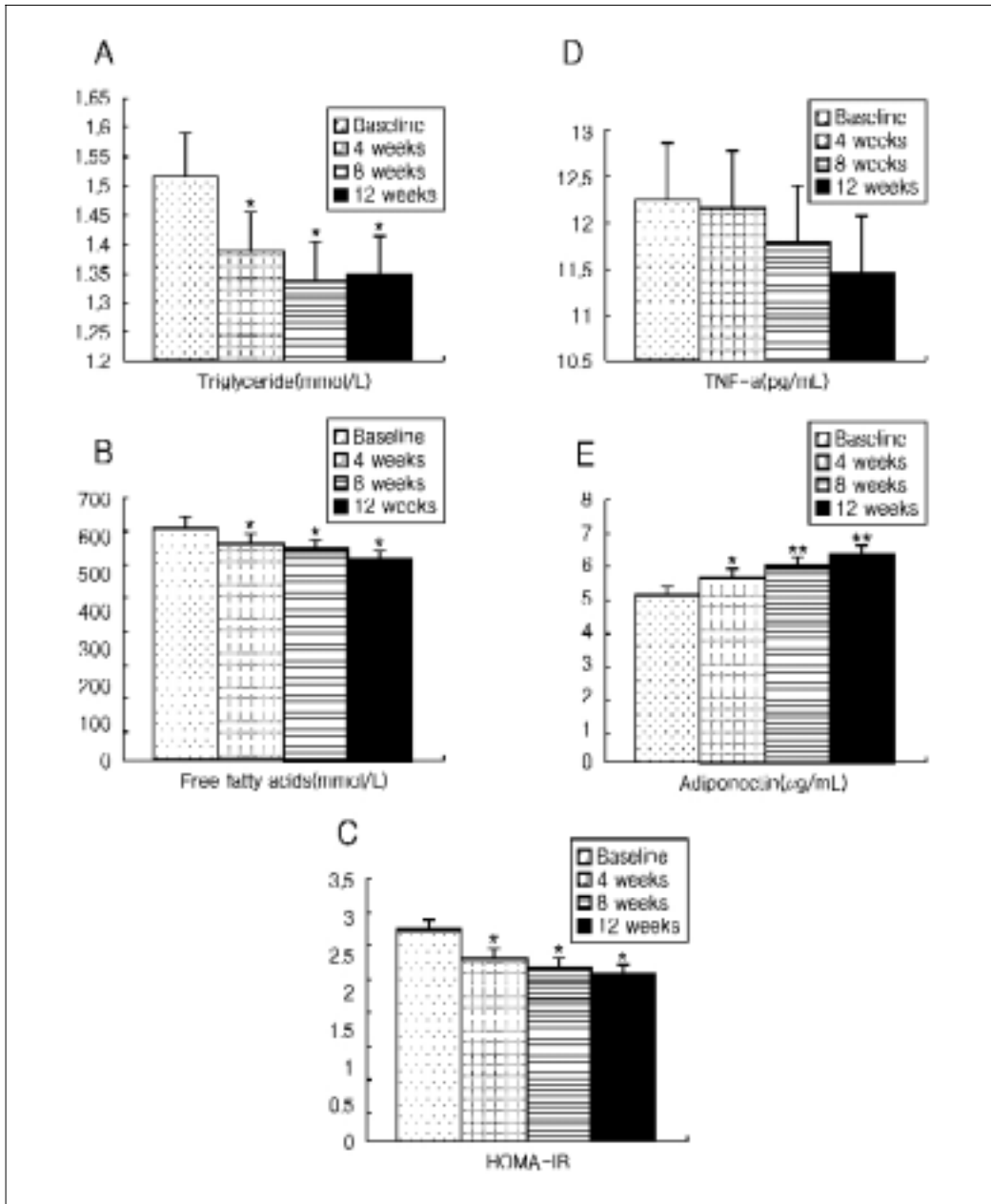
### 3. 분석방법

통계분석은 SPSS for windows, version 11.0을 이

용하였으며 모든 측정치는 평균±표준편차로 표시하였다. 치료 전후의 평균치 유의성 검증은 Paired t-test로 검증하였다. 체성분 및 체지방 분포, 인슐린 저항성 지표와 adiponectin 과의 상관관계는 Pearson correlation을 이용하였고, P값이 0.05 미만일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

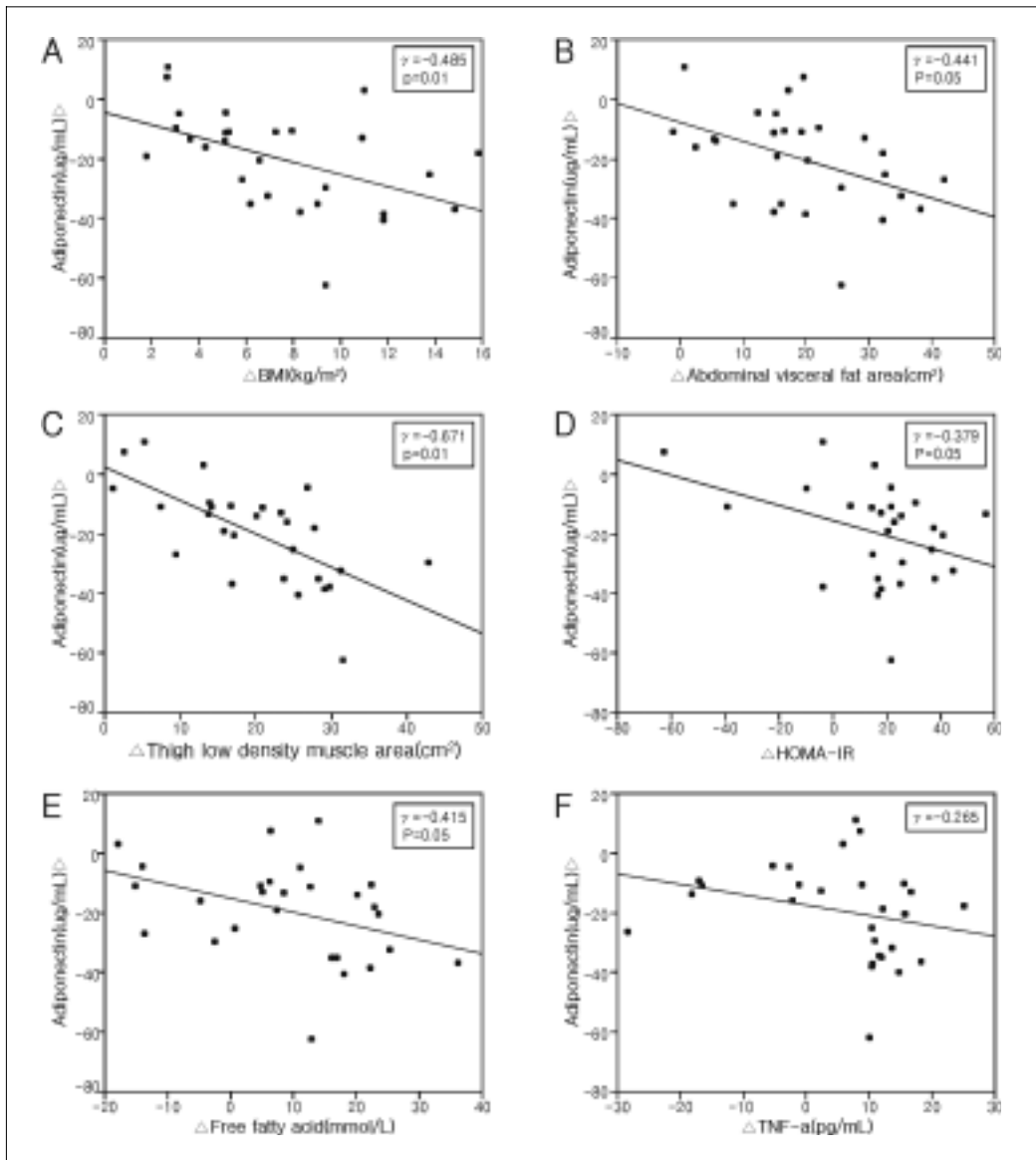
sibutramine 치료 12주 후 체질량지수, 체지방률, 복부 내장지방과 피하지방면적, 대퇴부 저밀도 근육면적, HOMA-IR, 혈청 유리지방산 및 중성지방 농도, 혈청 adiponectin과 TNF- $\alpha$  농도에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 혈청 총 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, 인슐린, C-peptide 및 당화혈색소 농도는 유의한 차이를 보이지 않았다. 12주간 치료 후 체중 감소는 5.9±2.86 kg (치료전과



**Fig. 2.** Sequential changes of insulin resistance before and after sibutramine treatment. A: Serum triglyceride. B: Serum free fatty acids. C: HOMA-IR. D: Serum TNF- $\alpha$ . E: Serum adiponectin \*P<0.05; \*\*P<0.001.

비교하여 7.4% 감소)이었으며, 체질량지수, 체지방량, 체지방률은 각각  $2.28 \pm 1.14 \text{ kg/m}^2$ ,  $4.22 \pm 1.85 \text{ kg}$ ,  $2.76 \pm 1.91\%$  감소하였다. 총 복부지방면적은  $74.9 \pm 38.0 \text{ cm}^2$

(치료전과 비교하여 18% 감소) 감소하였고, 복부 피하 지방과 내장지방면적은 각각  $52.3 \pm 33.8 \text{ cm}^2$  (치료전과 비교하여 17% 감소),  $22.9 \pm 16.8 \text{ cm}^2$  (치료전과 비교하



**Fig. 3.** The change (Δ) of serum adiponectin levels before and after sibutramine treatment plotted against the changes (Δ) in BMI (A), abdominal visceral fat area (B), mid thigh low density muscle area (C), HOMA-IR (D), serum free fatty acids (E), and serum TNF- $\alpha$  level (F) in 28 subjects.

여 19% 감소) 감소하였다. 중간 대퇴부 지방 면적은  $3.64 \pm 2.68 \text{ cm}^2$  (치료전과 비교하여 20% 감소) 감소하였다. 혈청 adiponectin 농도는  $1.03 \pm 0.86 \text{ } \mu\text{g/mL}$  (치료전과 비교하여 20% 증가) 증가하였고, 혈청 TNF- $\alpha$  농도는  $0.78 \pm 1.37 \text{ pg/mL}$  (치료전과 비교하여 5.2% 감

소) 감소하였다.

치료 기간에 따른 신체 계측인자, 생화학적 인자, 인슐린 저항성 및 지방세포 분비물질들의 변화 양상을 분석하였다 (Fig 2~3, Table 5). 치료 4주째 혈청 인슐린, 유리지방산, 중성지방, adiponectin, HOMA-IR 및



중간 대퇴부 저밀도 근육 면적은 의미 있는 차이를 보였으나, 체질량지수, 체지방률, 복부 피하지방과 내장 지방면적은 치료 8주째 의미 있는 변화를 보였다. 혈청 TNF- $\alpha$  농도는 치료에 따른 의미 있는 차이를 보이지 않았고 HOMA나 adiponectin 농도와 의미 있는 상관관계를 보이지 않았다.

adiponectin 농도와 다른 여러 인자들과의 상관관계를 치료 기간에 따라 살펴보면, 치료 4주째는 adiponectin 농도는 중간 대퇴부 저밀도 근육 면적( $r = -0.47$ ,  $P=0.05$ ), 유리지방산 농도( $r = -0.41$ ,  $P=0.05$ ), HOMA-IR ( $r = -0.64$ ,  $P=0.01$ )과 의미 있는 상관관계를 보였다. 반면, 치료 12주째 adiponectin 농도는 체질량지수( $r = -0.47$ ,  $P=0.05$ ), 총 복부지방 면적( $r = -0.40$ ,  $p=0.05$ ), 복부 내장지방 면적( $r = -0.62$ ,  $P=0.01$ ), 중간 대퇴부 저밀도 근육 면적( $r = -0.51$ ,  $P=0.01$ ), 유리지방산 농도( $r = -0.44$ ,  $P=0.05$ ) 및 HOMA-IR ( $r = -0.63$ ,  $P=0.01$ )과 의미 있는 상관관계를 보였다.

12주간 sibutramine 치료 전후의 혈청 adiponectin 농도의 변화는 체질량지수( $r = -0.485$ ,  $P=0.01$ ), 복부 내장지방 면적( $r = -0.441$ ,  $P=0.05$ ), 중간 대퇴부 저밀도 근육 면적( $r = -0.671$ ,  $P=0.01$ ), 유리지방산 농도( $r = -0.415$ ,  $P=0.05$ ) 및 HOMA-IR ( $r = -0.379$ ,  $P=0.05$ )과 의미 있는 상관관계를 보였다(Fig. 3).

## 고 찰

본 연구에서는 12주간의 sibutramine 치료 후 체지방 감소 감소와 함께 인슐린 저항성이 개선됨을 관찰하였다. 또한 혈청 adiponectin 농도의 증가가 체질량지수, 복부 피하지방 및 내장지방 면적, 중간 대퇴부 저밀도 근육 면적, 유리지방산 농도, 중성 지방 농도 및 HOMA-IR과 의미 있는 상관관계를 보였다.

최근 연구 결과에 따르면, 동물 모델에 합성 adiponectin 투여 시 혈청 유리지방산 농도가 감소된다고 보고하고 있다<sup>14)</sup>. 이는 adiponectin이 유리지방산 및 에너지 항상성 대사에 관련되어 있음을 시사하는 내용이다. 본 연구에서는 체중 감량 전 혈청 유리지방산 및 중성지방 농도에 유의한 감소가 있음을 관찰하였다. 또한 본 연구에서 중간 대퇴부 저밀도 근육 면적은 혈

청 유리지방산 및 중성지방 농도와 음의 상관관계를 보였다. 혈청 유리지방산 농도는 골격근의 유리지방산 섭취율과 연관되어 있다고 보고되고 있다<sup>16)</sup>. 또한 비만 환자에서 골격근 미토콘드리아 uncoupling protein 2 (UCP2) 함량이 증가되어 있다고 보고되고 있다<sup>26)</sup>. 본 연구에서는 uncoupling protein 2는 측정하지 않아서 체중 감소가 uncoupling protein 2 변화에 따른 이차적인 변화인지에 대한 연구가 향후 더 진행되어야 할 것으로 사료된다.

현재까지 연구 결과를 살펴보면, 동물 모델에서 sibutramine이 인슐린 저항성에 미치는 영향은 연구되었다. ob/ob mice에서 sibutramine을 장기간 투여 시 체중 증가 정도가 감소되고 혈청 유리지방산 농도 및 고인슐린혈증이 감소되고 인슐린 저항성이 개선된다고 보고 되고 있다<sup>21)</sup>. 또한 이 연구에서 ob/ob mice에 sibutramine 투여를 중단하면 혈청 유리지방산 농도와 인슐린 농도는 빠르게 대조군 수준으로 돌아오는 반면 체중은 느린 속도로 증가되는데, 이는 sibutramine이 대사 인자와 무관하게 작용한다는 것을 시사하는 내용이다.

본 연구에서 혈청 TNF- $\alpha$  농도는 인슐린 저항성 및 adiponectin 농도와 의미 있는 상관관계를 보이지 않았다. Adiponectin은 대식세포의 탐식능과 TNF- $\alpha$  생성을 억제하는 것으로 알려져 있다. 따라서 증가된 adiponectin이 TNF- $\alpha$ 의 생성과 신호전달체계를 억제하여 인슐린 저항성 개선에 기여한다는 가정도 가능하다. TNF- $\alpha$ 는 상온에서 파괴되기 쉬우며, 혈청에서 TNF- $\alpha$  수용체가 다량으로 있어 중화 작용이 있을 가능성도 있다<sup>27)</sup>. 본 연구에서는 TNF- $\alpha$  수용체에 대한 연구는 이루어지지 않았으며 향후 더 연구되어야 할 것으로 사료된다.

본 연구에서 HOMA-IR, adiponectin, 유리지방산 농도, 중성 지방 농도, 중간 대퇴부 저밀도 근육 면적의 변화는 체중 변화를 선행하여 나타났다. 즉, 인슐린 저항성의 변화 및 유리지방산 대사 및 에너지 항상성의 변화가 체중 감량을 선행하였음을 시사하는 내용이다. 체중 변화에 따른 혈청 adiponectin 농도의 변화를 조절하는 기전은 아직 밝혀지지 않았다. 본 연구에서 인슐린 저항성의 변화가 체중 변화를 선행하였다는 것

은 sibutramine이 체중 변화와 무관하게 인슐린 저항성에 직접적으로 영향을 주었을 가능성을 보이고 있으며, 이는 adiponectin 증가와 동반된 유리 지방산 대사의 변화,  $\beta$ 3-adrenoreceptors, uncoupling protein이 작용하였을 것으로 생각된다.

## ABSTRACT

**Background:** The aim of this study was to evaluate the effects of sibutramine on serum adiponectin levels, body mass index, body composition and insulin resistance in obesity women.

**Methods:** Twenty-eight healthy, non-diabetic, obese (BMI >25 kg/m<sup>2</sup>) women (mean age: 34.46±13.67 years, BMI: 31.00±4.10 kg/m<sup>2</sup>) were enrolled in this study, and designed as sibutramine 10 mg, administered orally, once daily for 12 weeks period. We assessed body composition, and measured the level of serum adiponectin, TNF- $\alpha$ , insulin, C-peptide and various biochemical parameters.

**Results:** Twelve weeks of 10 mg/day sibutramine treatment achieved significant decrease in BMI from 31.00±4.10 to 28.72±4.16 kg/m<sup>2</sup> (P<0.01), total fat mass from 30.61±5.86 to 26.39±6.10 kg (P<0.01), percent body fat mass from 37.75±3.75 to 34.99±4.30% (P<0.01). Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue area were reduced from 315.74±125.35 to 263.71±117.87 cm<sup>2</sup> and from 114.77±41.14 to 91.88±33.05 cm<sup>2</sup> (P<0.01). Cross-sectional area of low density muscle (LDM) at the mid thigh decreased from 17.22±7.45 to 11.58±5.90 cm<sup>2</sup> (P<0.01). Insulin resistance (IR, as measured using the homeostasis model assessment of insulin resistance) decreased from 2.76±1.37 to 2.20±1.12 (P<0.05). Serum adiponectin levels were increased from 5.34±1.27 to 6.37±1.67  $\mu$ g/mL (P<0.01). Serum TNF- $\alpha$  levels were not statistically significant decreased (12.25±2.75 to 11.47±2.39 pg/mL).

**Conclusion:** In this study, the change of HOMA-

IR, adiponectin, free fatty acids, triglyceride and mid thigh low density muscle preceded weight loss. Therefore, the change of insulin resistance, fatty acids metabolism and energy homeostasis preceded weight loss. It is highly likely that this is in part caused by altered fatty acid metabolism,  $\beta$ 3-adrenoreceptors, or uncoupling protein. which is led by the increase in plasma adiponectin level.

---

**Key Words:** Adiponectin, Insulin resistance, HOMA, Free fatty acids, Low density muscle

## 참 고 문 헌

1. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones. Leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:51-59.
2. Rahmouni K, Haynes WG. Leptin signaling pathways in the central nervous system. Interactions between neuropeptide Y and melanocortins. *Bioessays* 2001;23:1095-1099.
3. Reitman ML, Arioglu E, Gavrilova O, Taylor SI. Lipoatrophy revisited. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:410-416.
4. Kim JK, Gavrilova O, Chen Y, Reitman ML, Shulman GI. Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem* 2000;275: 8456-8460.
5. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-946.
6. Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, Kuijper JL, Foster D, Lasser G, et al. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes* 1996;45:531-535.

7. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Mameda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:79-83.
8. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-3819.
9. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892:146-154.
10. Saltiel AR. You are what you secrete. *Nat Med* 2001;7:887-888.
11. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler thromb vasc biol* 2000;20:1595-1599.
12. Statnick MA, Beavers LS, Conner LJ. Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. *Int J Exp Diabetes Res* 2000;1:81-88.
13. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1930-1935.
14. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:2005-2010.
15. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang Cc C, Itani SI, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:16309-16313.
16. Kelley DE, Goodpaster BH. Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001;24:933-41.
17. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-953.
18. Michael W. Schwartz. Progress in the search for neuronal mechanisms coupling type 2 diabetes to obesity. *J Clin Invest* 2001;108:963-964.
19. Obici S, Feng Z, Tan J, Liu LS, Karkanias G, Rossetti L. Central melanocortin receptors regulate insulin action. *J Clin Invest* 2001;108:1079-1085.
20. Astrup A, Hansen DL, Lundsgaard C, Toubro S. Sibutramine and energy balance. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22 (Suppl. 1):S30-5.
21. Day C, Bailey CJ. Effect of the antiobesity agent sibutramine in obese-diabetic ob/ob mice. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:619-23.
22. Scheen AJ, Ernest P. New antiobesity agents in type 2 diabetes: Overview of clinical trials with sibutramine and orlistat. *Diabetes Metab* 2002; 28:437-45.
23. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assessment: Insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28: 412-419.
24. Kelley DE, Slasky BS, Janosky J. Skeletal muscle density: Effects of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1991;54:509-515.

25. Goodpaster BH, Kelley DE, Wing RR, Meier A, Thaete FL. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 1999;48:839-847.
26. Simoneau JA, Kelley DE, Neverova M, Warden CH. Overexpression of muscle uncoupling protein-2 content in human obesity associates with reduced skeletal muscle lipid utilization. *FASEBJ* 1998;12:1739-1745.
27. Bullo M, Garcia-Lorda P, Salas-Salvad J. Clinical study: Plasma sTNF $\alpha$  receptors and leptin levels in normal-weight and obese women: Effect of adiposity and diabetes. *Eur J Endocrinol* 2002;146:325-331.