

약물 요법을 이용한  
중등도 체중감량에서  
Adiponectin Oligomer 의 변화

연세대학교 대학원

의 학 과

김 경 곤

약물 요법을 이용한  
중등도 체중감량에서  
Adiponectin Oligomer 의 변화

지도교수 강 희 철

이 논문을 박사학위 논문으로 제출함

2006 년 12 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

김 경 곤

# 김경곤의 박사 학위논문을 인준함

심사위원 강 희 철 인

심사위원 김 동 구 인

심사위원 김 혜 영 인

심사위원 이 덕 철 인

심사위원 차 봉 수 인

연세대학교 대학원

2006 년 12 월 일

## 감사의 글

연구 내내 많은 분들로부터 도움을 받아 정말 행복한 연구 과정이었습니다. 그 누구보다도 전공의 시절부터 석박사 과정 내내 제가 한 걸음 한 걸음 나아갈 수 있도록 용기를 불어 넣어 주시고 가르침을 베풀어 주셨던 강희철 지도교수님께 깊은 감사를 드립니다. 또한 바쁘신 와중에도 귀한 시간 베풀어 주시어 미숙하던 제 연구가 완성되어 갈 수 있도록 도움 말씀을 아끼지 않으신 김동구 교수님, 김혜영 교수님, 차봉수 교수님께도 감사드립니다.

전공의 수련 때부터 저를 가르침을 베풀어주신 윤방부 교수님, 항상 제 연구 뿐 아니라 제 삶 자체에도 관심 가져주시는 이덕철 교수님, 그리고 물심양면으로 지원을 아끼지 않으시는 이규래 교수님이 아니었다면 오늘의 제가 있지 못했을 것입니다.

그간 많은 사람들을 만나서 비만학에 대해 얘기 나누면서 이 연구가 실행되게 되었습니다. 한두 마디 나눈 의견 속에서도 제게 영감을 주는 말들이 많았고, 그런 의견 교환 속에서 연구의 아이디어를 얻고 진행시켜 나가는 용기를 얻었으며, 데이터에 대한 해석 방법을 찾아내곤 했습니다. 그 많은 분들 중에서 특히 후나하시 선생님, 박철영 선생님, 그리고 유형준 선생님께서는 특별한 감사의 말씀을 드리고 싶습니다.

오늘이 있기까지 키워주신 아버지와 어머니께 논문을 보여드릴 수 있게 되어 기쁘고, 항상 관심 가져 주시는 집안 어른들께도 감사 말씀 전하고 싶습니다. 하지만 그 누구보다도 연구에만 정진할 수 있도록 물심양면으로 도와주고 항상 웃는 얼굴로 저를 맞아주는 제 아내 손정연과 아들 종호, 연구 기간 동안 태어나서 예쁘게 잘 자라주고 있는 딸 나영에게 이 논문을 바치고자 합니다.

저자 씀

<차례>

그림 및 표 차례 .....	7
국문요약 .....	9
I. 서론 .....	11
II. 재료 및 방법 .....	13
1. 연구 대상 .....	13
2. 방법 .....	14
가. 체중 감량 .....	14
나. 관찰치 측정 .....	15
다. Total adiponectin과 adiponectin oligomer의 측정 ..	16
라. 통계적 분석 .....	17
III. 결과 .....	18
1. 대상자 특성 .....	18
2. 체중 감량 .....	18
3. 혈압과 실험실 측정치의 변화 .....	28
4. 체중 감량에 따른 adiponectin oligomer의 변화 .....	30
5. 체중 감량에 따른 복부 지방 면적과 adiponectin의 상관 관계 변화 .....	34
6. 체중 감량에 따른 adiponectin과 지질 및 hs-CRP 사이의 관계 .....	39
7. Adiponectin oligomer와 심혈관 질환 위험 관련 요소 및 복부 지방 면적 .....	43

IV. 고찰 .....	45
V. 결론 .....	51
참고문헌 .....	52
영문요약 .....	59

## 그림 차례

Figure 1. Change from baseline in body weight and waist circumference·····	22
Figure 2. Proportion of patients who lost $\geq 5\%$ and $\geq 10\%$ of baseline weight at 14th week ·····	26
Figure 3. Relationship between total and HMW adiponectin according to weight reduction··	31
Figure 4. Relationship between adiponectin and abdominal fat area according to weight reduction ······	35

## 표 차례

Table 1. Baseline characteristics·····	19
Table 2. Changes of body weight, waist circumference and blood pressure in Intention-to-treat population·····	21
Table 3. Changes in anthropometric values and cardiovascular risk factors in patients who completed 14 weeks of treatment·····	24
Table 4. Changes of adiponectin oligomer in completers·····	29
Table 5. Spearman correlation coefficients between the variance( $\Delta$ ) of adiponectin and abdominal fat area according to weight reduction·····	41
Table 6. Spearman correlation coefficients between adiponectin and lipid profiles, or hs-CRP with respect to weight reduction·····	42
Table 7. Multivariate analysis of adiponectin changes·····	44



## 국문요약

### 약물 요법을 이용한 중등도 체중감량에서 Adiponectin Oligomer의 변화

Adiponectin은 혈중에 단일한 형태로 존재하지 않으며 adiponectin 분자가 몇 개씩 모여 multimer를 형성하여 혈중에 존재하는 것으로 알려져 있지만, adiponectin의 multimerization 과정은 아직 잘 알려져 있지 않고, 체중 감량이 adiponectin의 multimerization에 어떻게 영향을 주는 지도 잘 알려져 있지 않다. 본 연구는 약물 요법을 이용한 단기간의 중등도 체중 감량이 복부 지방과 adiponectin oligomer에 어떤 영향을 주고, 이들과 심혈관 질환 위험 관련 인자들 사이에 어떤 상호 관계가 나타나는지를 알아보고자 수행되었다. 20세 이상이면서 고혈압과 이상지질혈증 외의 비만에 의한 동반질환이 없는 비만( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) 남녀를 대상으로 이중맹검 무작위 위약-대조군 실험을 실시하였다. 체중 감량을 위해 매일 phentermine HCl 37.5 mg을 경구 투여하였다. 총 68명(남자 13명, 여자 55명)의 비만인이 연구에 참여하였으며, 초기 2주간의 run-in period를 포함한 14주간의 치료기간을 완료한 사람은 phentermine군 24명, 위약군 12명이었고, 이 기간을 통해 phentermine군에서  $-7.2 \pm 2.7 \text{ kg}$ , 위약군에서  $-1.9 \pm 2.7 \text{ kg}$ 의 체중 감량이 일어났다. Phentermine군에서 위약군에 비해 총 지방 면적( $p = 0.029$ )과 피하 지방 면적( $p = 0.008$ )의 감소가 더 많았다. 하지만 내장 지방 면적의 감소는 두 군에서 유의한 차이가 없었다. Total adiponectin은 phentermine군( $7.19 \pm 4.85$ 에서  $9.28 \pm 5.10$

$\mu\text{g/mL}$ ), 위약군( $7.16 \pm 3.39$ 에서  $9.04 \pm 3.81 \mu\text{g/mL}$ ) 모두에서 체중 감량 이후 유의하게 증가하였으며, high molecular weight (HMW) adiponectin (phentermine군  $5.80 \pm 5.18$ 에서  $6.77 \pm 5.16 \mu\text{g/mL}$ ; 위약군  $5.58 \pm 3.48$ 에서  $6.54 \pm 4.09 \mu\text{g/mL}$ ) 역시 증가하였지만, HMW adiponectin 백분율(phentermine군  $71.21 \pm 21.45$ 에서  $65.92 \pm 20.60\%$ ; 위약군  $71.88 \pm 16.81$ 에서  $66.69 \pm 16.88\%$ )은 감소하는 경향을 보였다. 이러한 adiponectin의 변화는 양 군간에 유의한 차이가 없었다. Total adiponectin과 HMW adiponectin 사이에는 치료 전( $r = 0.974$ )과 치료 후( $r = 0.974$ ) 모두에서 강력한 양의 상관관계가 관찰되었다. Total 및 HMW adiponectin의 변화량과 내장 및 피하 복부 지방의 변화량 사이에는 유의한 상관관계가 존재하지 않았다. Total 및 HMW adiponectin은 체중 감량 이전에 중성지방 및 HDL 콜레스테롤과 유의한 상관관계를 보였으며, 체중 감량 이후에도 중성지방 및 HDL 콜레스테롤과의 유의한 상관관계가 유지되었다. 결론적으로 phentermine을 이용한 중등도의 체중 감량을 통해 total 및 HMW adiponectin의 혈청치가 증가하였지만, 이러한 증가는 위약군에 비해 더 우월하지는 못했다. 체중 감량 시 total과 HMW adiponectin 사이의 강력한 상관관계로 인해 total adiponectin 레벨의 측정만으로도 HMW adiponectin 레벨의 추정이 가능했기 때문에 체중 감량 시 HMW adiponectin의 임상적 유용성은 높지 않다고 판단된다.

---

핵심되는 말 : 사람, adiponectin, adiponectin oligomer, phentermine, 위약

약물 요법을 이용한 중등도 체중감량에서  
Adiponectin Oligomer의 변화

<지도교수 강 희 철>

연세대학교 대학원 의학과

김 경 곤

## I. 서론

신체에 과도한 지방이 축적된 상태로 정의할 수 있는 비만은, 다양한 원인에 의해서 유발되며 장기간의 관리를 필요로 하는 만성 질환이다. 이러한 비만은 한국은 물론 전 세계에 만연하고 있다. 게다가 비만은 여러 가지 동반 질환을 유발하며, 사망률을 증가시키고, 비만과 관련된 질병을 관리하는 데 드는 많은 경제적 손실을 야기한다.<sup>1-4</sup>

비만에 의해 유발되는 여러 질병 중 중요한 위치를 차지하고 있는 것이 심혈관계 질환이다. 이미 과거의 여러 연구들에 의해 비만은 죽상경화의 독립적인 위험인자임이 알려져 있다.<sup>5-7</sup> 비만이 죽상경화를 유발하는 기전을 크게 세가지로 설명할 수 있는데, 지방세포가 분비하는 여러 가지 adipokine들, 비만에 의해 발생한 혈관 내피세포의 기능 부전, 그리고 산화적 스트레스가 그들이다.<sup>8</sup> 그간 많은 종류의 adipokine들이 규명되었고, 이들의 역할에 대한 많은 연구들이 이루어

어져 왔다. 이 중 1990년대 중반에 그 존재가 밝혀진 adiponectin은 이들 adipokine들 중 가장 널리 알려져 있고 많은 연구가 진행된 물질이다.

지방세포가 분비하는 peptide인 adiponectin은, 인슐린 감수성을 높이는 효과가 있으며<sup>9-11</sup>, 항 염증 효과와 항 죽상경화 효과도 있는 것으로 알려져 있다.<sup>12-19</sup> Adiponectin에 관한 세부적인 연구들이 진행됨에 따라 adiponectin이 혈중에 하나의 형태로 존재하는 것이 아니라 여러 가지 종류의 multimer의 형태로 존재함을 알게 되었다.<sup>20, 21</sup> 이들 adiponectin의 multimer는 통상적으로 그 분자량에 따라 3가지 범주로 분류하는데, trimer를 low molecular weight (LMW), hexamer를 middle molecular weight (MMW), 그리고 oligomer를 high molecular weight (HMW) adiponectin으로 지칭한다.<sup>21</sup> 아직까지 adiponectin의 multimerization의 과정에 대해서 잘 알려지지 않았다. 하지만, 최근에 몇몇 보고에서는 다른 범주의 adiponectin에 비해 HMW adiponectin의 생물학적 활성도가 높다고 주장하고 있다.<sup>22, 23</sup> 체중 감량이 adiponectin을 증가시킨다는 여러 보고들이 있지만<sup>24-26</sup>, 체중 감량이 adiponectin의 multimerization에 어떤 영향을 주는 지에 대한 연구는 얼마 없다. 또한 체중 감량 시 나타나는 복부 지방량 변화와 adiponectin multimerization 변화 사이에 어떤 관계가 있는지를 보여준 연구는 없다.

이에 본 연구에서는 비교적 젊고 건강한 비만인을 상대로, 식욕 억제제를 이용하여 유도된 단기간의 중등도 체중 감량이 복부 지방과 adiponectin oligomer에 어떤 영향을 주고, 이 때 adiponectin oligomer와 복부지방량, 지질 그리고 다른 심혈관 질환 위험 관련 인자들 사이에 어떤 상호 관계가 나타나는 지를 알아보려고 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 연구 대상

이 연구는 비만에 의한 동반질환이 비교적 심하지 않은 비만인을 대상으로 시행한 연구이다. 연구 참여자들은 모두 20세 이상의 남녀 성인으로서, 고혈압과 이상지질혈증을 제외하고는 특별한 신체 질환을 가지고 있지 않다고 보고한 사람들이다. 각 연구 참여자들의 체질량 지수는, 아시아-태평양 지역에서 비만의 진단 기준으로 사용되는, 25 kg/m<sup>2</sup> 이상이다.<sup>27, 28</sup> 이 연구를 위한 연구 참여자 모집은 대한민국 서울을 중심으로 이루어졌고, 목표 참여자 수는 80명이었다.

고혈압이 있는 대상자의 경우, monoamine oxidase (MAO) 억제제를 제외한 혈압약 복용을 통해 수축기 혈압이 140 mmHg, 이완기 혈압이 90 mmHg 이하로 잘 조절되고, 연구 참여로부터 2개월 이내에 복용하는 혈압약을 바꾸지 않은 사람은 연구에 포함시키기로 하였다. 이상지질혈증의 경우, 지질 저하제를 전혀 복용하지 않는 사람만 대상에 포함시키기로 하였다. 혈당에 대해서는, 그간 당뇨병을 진단 받은 적이 없고, 당뇨병 치료를 받고 있지 않는 상태에서 공복 혈당이 126 mg/dL 미만인 사람을 포함시키기로 하였다. 연구에 사용된 약제 이외에 연구 기간 동안 복용을 허용하기로 한 약제는 뇌혈관 질환 예방을 위해 복용하는 아스피린과 MAO 억제제를 제외한 혈압약으로 한정하였다.

연구 참여자 모집 수개월 이내에 기초 체중의 5% 이상의 체중 변화를 경험한 사람은 제외되었다. 임신 및 수유 중인 여성들도 제외되었다. 연구 기간 동안 복용을 허용하기로 결정한 약물 외 다른 약물을 복용 중이거나, 연구 참여자 모집 이전 1개월 내에 일체의 의학적 치

료를 받은 경험이 있는 사람들 역시 제외되었다. 고혈압과 이상지질혈증 외의 급만성 질환을 앓고 있는 사람, 최근 5년간의 악성 종양, 섭식 장애, 체중 감량을 위한 수술적 치료의 과거력이 있는 사람은 모두 제외되었다. 심혈관 질환의 과거력, 과거력상 심각한 간질환, 신장 질환, 중추신경계 질환, 약물 남용, 정신과적 병력, 녹내장이 있는 사람은 제외되었다. 초기 screening 검사에서 현저한 이상을 보이는 대상자 역시 제외되었다.

모든 연구 참여자들은 연구 참여 결정 이전에 연구 과정에 대해서 설명을 받았으며, 모든 참여자에게서 서명 동의를 받았다. 이 연구는 세브란스 병원의 institutional review board로부터 연구 진행을 허가 받은 이후 진행되었다.

## 2. 방법

### 가. 체중 감량

본 연구에서 사용한 체중 감량 방법은 phentermine을 이용한 약물요법이다. 이 연구는, 처음에 스크리닝을 시행한 다음, 초기 2주간의 위약을 이용한 단일 맹검 run-in 기간을 포함하여 총 14주간의 무작위 이중 맹검 위약 대조군 방법으로 시행되었다.

스크리닝 단계에서 모든 대상자의 체중과 신장을 측정하였고, 이들이 연구 참여 기준에 합당한지에 대해 검토하였다. 그 후, 연구 참여자로 하여금 12시간 이상의 공복 상태로 연구자를 방문하게 하여, 보다 정확한 신체 계측을 실시하였으며 스크리닝을 위한 검사를 실시하였다. 스크리닝 검사 결과를 검토하여 최종적으로 각 대상자의 연구 참여 허용 여부를 결정하였다. 연구 참여가 허용된 대상자를 무작위로 두 군에 배정하여, 초기 2주간은 모든 연구 참여자에게 위약을 투여

하였고, 그 이후 한 군에는 위약을, 그리고 다른 군에는 phenetermine HCl 37.5mg을 1일 1회 투여하였다. 약물 배정 시 위약군과 phentermine군의 숫자는 1:1로 하였다. 초기 run-in period를 제외한 실제 약물 투여기간은 12주였다.

2주간의 run-in period 이후 모든 대상자들에게 Brownell<sup>29</sup>이 고안한 LEARN 프로그램에 기초한 행동 요법을 4주마다 한번씩 시행하였다. 연구 참여자들에게는 하루에 1500 kcal의 식단을 권유하였고, 다양한 행동량 증가 방법을 교육하였다. 매 방문 시마다 연구 지침에 대한 순응 여부를 평가하였다.

#### 나. 관찰치 측정

연구 시작 시점에서 신장을 측정하였고, 그 이후 매 방문 시마다 체중, 허리둘레, 혈압을 측정하였다. 연구 대상자가 공복이며 가벼운 의복을 착용한 상태에서, 신장은 0.1 cm, 체중은 0.1 kg 단위로 측정하였다. 체질량 지수는 kg으로 나타낸 체중을 m로 나타낸 신장의 제곱치로 나누어서 계산하였다. 허리둘레는 동일한 연구자에 의해 0.5 cm 단위로 NIH에서 제시한 측정 지침에 따라 측정하였다.<sup>30</sup> 연구 시작 시점과 연구 종료 시점에 공복 상태에서 채혈한 정맥혈을 이용하여 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방, 공복 혈당, high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP), 요산, 백혈구 수치를 측정하였다. 또한 연구 시작 시점과 종료 시점에 혈액학 검사와 화학 검사와 같은 기초 실험실 측정도 함께 실시하였다. 더불어, 약물 치료에 따른 안전성을 위하여 약물 투여 시작 전에 모든 대상자에서 흉부 X-선 검사와 심전도 검사 및 갑상선 자극 호르몬 치를 측정하였다.

복부 지방량 측정을 위해서는, L4-5 level에서 횡단면 전산화 단층 촬영 사진을 얻은 후 Hounsfield unit -190~-30HU 사이에 위치하는 면적을 구하여 지방 조직의 면적으로 이용하였다.<sup>31</sup>

다. Total adiponectin과 adiponectin oligomer의 측정

공복상태에서 채혈하여 수집된 정맥혈에서 혈청을 분리한 후, 모든 샘플을 측정 시까지 영하 80°C에 저장하였고, 측정 간 편차를 최소화 하기 위해 모든 샘플을 동시에 분석하였다.

혈청 total adiponectin level은 sandwich ELISA system (adiponectin ELISA kit, Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.)를 이용하여 기존에 보고된 방법대로 분석하였다.<sup>32</sup>

HMW adiponectin의 측정에는, total adiponectin 분석과는 달리 SDS 와 boiling을 이용한 denaturing 과정을 이용하지 않는 방법을 이용 하였다. 대상자로부터 수집된 혈청(10  $\mu$ L)을, bovine serum albumin (BSA)와 Tween 20을 포함하고 있는 phosphate buffer saline (PBS) 2000  $\mu$ L에 혼합했다. 각 well 당 anti human adiponectin monoclonal antibody (ANOC9121)를 5  $\mu$ g/mL씩 넣은 96 well plate 를 4°C에서 overnight incubation 한 후 BSA와 sorbitol을 함유한 PBS로 blocking 했다. 정제된 인간 혈장 HMW adiponectin으로 calibration을 실시한 pooled human serum을 standard로 이용하였다. 각 well을 Tween 20을 포함한 PBS (wash buffer)로 씻어낸 후, 희석된 샘플 100  $\mu$ L를 항체가 코팅된 plated의 각 well에 넣었으며 실온에서 1시간 동안 incubation 하였다. 그 다음에 각 well을 wash buffer로 3번 씻어냈다. 그 후 두 번째 항체 (biotin conjugated anti human adiponectin ANOC9121)를 가하여 실온에서 1시간 동안



incubation 하였다. 각 well을 다시 wash buffer로 3번 씻어낸 후 3, 3', 5, 5'-Tetra-methyl-benzidine-horseraddish peroxidase conjugated streptavidin method를 이용해서 두 번째 항체의 결합 정도를 판정하였다.

#### 라. 통계적 분석

모든 통계 분석은 statistical analysis system (SAS) for Window (version 8.01)을 이용하여 실시하였다.

신체 측정치와 혈압의 변화를 평가하기 위해 last observation carried forward 방법을 이용한 intention-to-treat (ITT) 분석을 이용하였다. 이 분석에서 통계학적 유의성을 검정하기 위해서 T-test를 시행하였다.

실험실 측정 결과는 연구 완료자만을 대상으로 시행되었다. 각 군의 연구 완료자 숫자가 너무 적거나 측정치 분포가 정규 분포를 따르지 않는 경우에는 비모수적 방법을 이용하였다. Phentermine군과 위약군 사이의 결과를 비교하는 데에는 윌콕슨 순위합 검정(Wilcoxon's rank sum test)을 이용하였으며, 대상자의 치료 전후 변화의 유의성 평가에는 윌콕슨 부호순위 검정(Wilcoxon's signed rank test)을 이용하였다.

Adiponectin의 분석에는, total adiponectin 및 HMW adiponectin 치와 더불어, 산술적으로 계산한 HMW adiponectin 백분율 ( $[\text{HMW adiponectin} / \text{total adiponectin}] \times 100$  으로 계산) 값을 사용하였으며, 이들의 혈청치에 관련을 가지고 있는 요인을 결정하는 데에는 Spearman 상관계수를 이용하였다.

모든 통계적 분석에서는 양측 검정이 이용되었고, 유의수준은 5%

미만으로 하였다.

### III. 결과

#### 1. 대상자 특성

연구 참여자는 총 76명으로서, 이중 8명은 초기 스크리닝 이후 배제되었는데, 배제된 8명에서도 스크리닝 과정에서 데이터를 얻었으며 일부 분석에서 이들의 데이터도 이용되었다. 실제로 체중 감량을 시행 받은 사람은 남자 13명과 여자 55명, 총 68명이었고, 이들은 phentermine 군에 35명, 위약군에 33명이 배정되었다. 총 68명 중 36명(52.9%)이 14주간의 치료 기간을 완수하였으며, phentermine군은 35명 중 24명(68.6%)이, 위약군은 33명 중 12명(36.4%)이 연구를 완료하였다.

초기 데이터상, 양 군 간에 연령, 성별, 체중, 허리둘레, 혈압, 그리고 흡연율의 유의한 차이는 없었다. 또한 복부 지방 면적 및 total adiponectin, HMW adiponectin, 그리고 HMW adiponectin 백분율에서도 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 1).

#### 2. 체중 감량

처음 2주간의 run-in period 동안에  $0.58 \pm 1.18$  kg의 체중 감량이 발생하였다. 이 기간 동안 체질량 지수는  $0.22 \pm 0.46$  kg/m<sup>2</sup>, 허리둘레는  $1.20 \pm 3.19$  cm 감소하였다.

**Table 1.** Baseline characteristics

	Total (n = 76) <sup>‡</sup>	Phentermine (n = 35)	Placebo (n = 33)
Age (years) <sup>*</sup>	33.4 ± 8.2	34.7 ± 8.5	32.0 ± 8.1
Sex (female) <sup>†</sup>	59 (77.6 %)	28 (80.0%)	27 (81.8%)
Weight (kg) <sup>*</sup>	77.5 ± 10.7	76.4 ± 10.3	77.4 ± 10.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>*</sup>	29.4 ± 3.0	29.3 ± 3.1	29.4 ± 2.9
Waist (cm) <sup>*</sup>	92.7 ± 7.3	92.8 ± 6.4	92.3 ± 8.0
SBP (mmHg) <sup>*</sup>	127.3 ± 14.3	125.4 ± 11.4	125.9 ± 13.3
DBP (mmHg) <sup>*</sup>	84.4 ± 13.5	79.7 ± 9.2	82.5 ± 10.0
Smoking (current smokers) <sup>†</sup>	19 (25.0%)	10 (28.6%)	6 (18.2%)
Total adipose tissue (cm <sup>2</sup> )	418.1 ± 89.1	417.7 ± 87.8	413.0 ± 89.0
Subcutaneous adipose tissue (cm <sup>2</sup> )	293.2 ± 78.8	297.4 ± 69.5	284.3 ± 87.7
Visceral adipose tissue (cm <sup>2</sup> )	124.9 ± 43.5	120.3 ± 41.2	128.7 ± 49.1
Total adiponectin (µg/mL) <sup>*</sup>	6.78 ± 3.70	7.29 ± 4.29	6.77 ± 3.20
HMW adiponectin (µg/mL) <sup>*</sup>	5.30 ± 3.94	5.75 ± 4.57	5.39 ± 3.46
HMW adiponectin (%)	70.8 ± 19.1	70.5 ± 20.2	73.5 ± 18.3

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

<sup>\*</sup> Data are means ± SD or number (%).

† Data are number (%).

‡ 8 of excluded 11 from weight reduction are incorporated.

Last observation carried forward 방법을 이용한 Intention-to-treat 대상자에서의 분석 결과는 Table 2 및 Figure 1과 같으며, 연구 완료 자들에 대한 분석 결과는 Table 3과 같다. 전체 치료기간을 통해 대상자들의 체중( $-4.7 \pm 3.8$  kg)과 허리둘레( $-4.8 \pm 4.4$  cm)는 의미 있게 감소하였다. Phentermine으로 치료한 군의 체중 감량 성적이 위약군에 비해 유의하게 우수하였다. Run-in period에 감량된 체중을 포함하면, 위약군에서는 약 2~3kg 정도의 체중이 감량된 반면, phentermine군에서는 약 7kg 정도의 체중이 감량되었다. Run-in period를 제외하고 분석한 경우에도 phentermine군의 성적이 위약군에 비해 체중 감량(완료자 분석  $-7.1 \pm 2.4$  kg, ITT 분석  $-6.7 \pm 2.5$  kg) 및 허리둘레 감소(완료자 분석  $-6.9 \pm 3.3$  cm, ITT 분석  $-6.2 \pm 3.5$  cm; 데이터는 표에 제시되지 않음; 모든 경우에서  $p < 0.001$ ) 모두에서 유의하게 우수하였다.

총 복부 지방 면적, 피하 복부 지방 면적, 그리고 내장 복부 지방 면적 모두 체중 감량에 따라 유의하게 감소하였으며, phentermine군에서 위약군에 비해 총 지방 면적과 피하 지방 면적의 감소가 더 많았다. 하지만 내장 지방 면적의 감소는 두 군에서 유의한 차이가 없었다. 위약군의 경우 체중 감량에 따라 내장 지방 면적은 감소하는 경향을 보였으나 총 지방 면적과 피하 지방 면적은 뚜렷한 감소를 보이지 않았다.

**Table 2.** Changes of body weight, waist circumference and blood pressure in Intention-to-treat population

		Total (n=52)	Phentermine (n=28)	Placebo (n=24)	p*
Weight (kg)	Baseline	77.7 ± 11.1	77.7 ± 11.0	77.8 ± 11.5	
	14 <sup>th</sup> wk	73.0 ± 11.8	70.5 ± 11.1	75.9 ± 12.1	
	Change	-4.7 ± 3.8 <sup>†</sup>	-7.2 ± 2.7 <sup>‡</sup>	-1.9 ± 2.7 <sup>‡</sup>	<0.001
Waist (cm)	Baseline	92.5 ± 7.3	93.0 ± 6.4	91.9 ± 8.4	
	14 <sup>th</sup> wk	87.7 ± 8.3	85.8 ± 7.6	89.9 ± 8.7	
	Change	-4.8 ± 4.4 <sup>†</sup>	-7.2 ± 3.1 <sup>‡</sup>	-2.0 ± 4.0 <sup>‡</sup>	<0.001
SBP (mmHg)	Baseline	124.9 ± 12.5	126.3 ± 11.4	123.4 ± 13.7	
	14 <sup>th</sup> wk	125.6 ± 11.5	124.3 ± 12.6	127.3 ± 10.0	
	Change	0.7 ± 12.2	-2.0 ± 12.0	3.9 ± 11.8	0.081
DBP (mmHg)	Baseline	78.9 ± 8.3	79.6 ± 8.5	78.1 ± 8.1	
	14 <sup>th</sup> wk	83.8 ± 10.4	83.3 ± 11.0	84.4 ± 9.7	
	Change	4.9 ± 8.8 <sup>†</sup>	3.7 ± 9.3	6.3 ± 8.1 <sup>‡</sup>	0.296

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; wk, week.

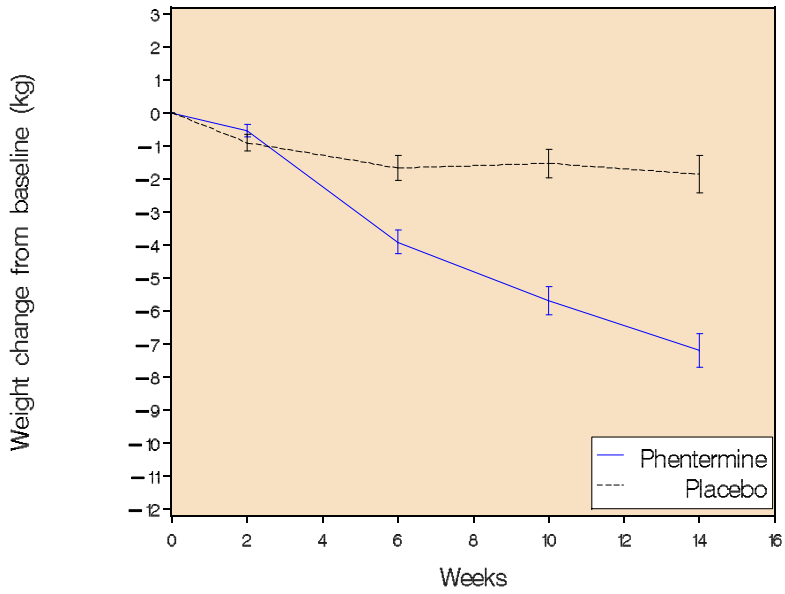
Data are means ± SD.

\* Phentermine group vs. placebo group by Student's t-test.

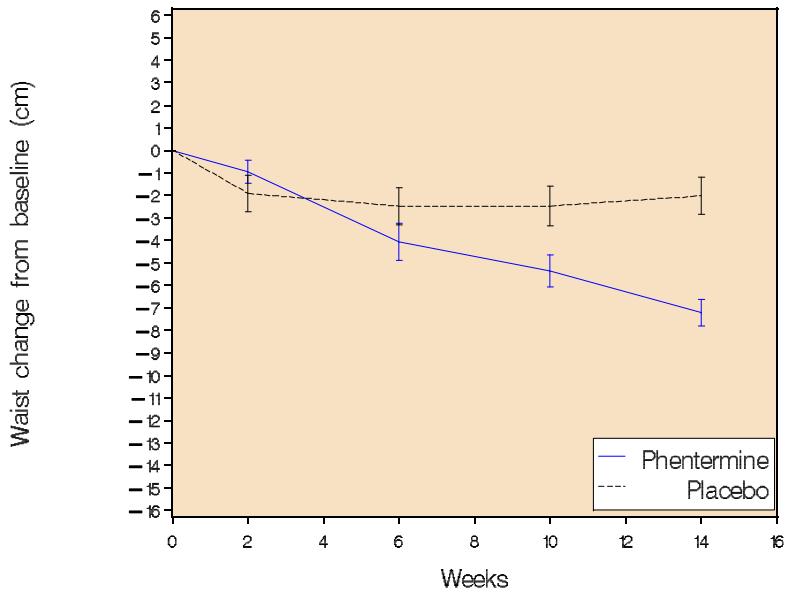
<sup>†</sup> P < 0.01 by paired t-test.

<sup>‡</sup> P < 0.01 by Wilcoxon's signed rank test.

A



B



**Figure 1.** Change from baseline in body weight (A) and waist

circumference (B). (continue)

Data are mean (SE) values for the full intention-to-treat population with the last observations carried forward.  $P < 0.001$  for phentermine vs. placebo in body weight and waist circumference.



**Table 3.** Changes in anthropometric values and cardiovascular risk factors in patients who completed 14 weeks of treatment

		Total (n=36)	Phentermine (n = 24)	Placebo (n = 12)	p*
Weight (kg)	Baseline	77.8 ± 10.7	78.0 ± 11.5	77.4 ± 9.4	
	14th wk	71.8 ± 11.4	70.5 ± 11.8	74.3 ± 10.5	
	Change	-6.1 ± 3.5 <sup>†</sup>	-7.5 ± 2.7	-3.1 ± 3.2	0.001
Waist (cm)	Baseline	92.5 ± 7.2	93.1 ± 6.8	91.1 ± 8.0	
	14th wk	86.5 ± 7.8	85.8 ± 8.1	87.8 ± 7.3	
	Change	-6.0 ± 4.2 <sup>†</sup>	-7.3 ± 3.3	-3.3 ± 4.7	0.003
SBP (mmHg)	Baseline	127.6 ± 12.2	126.9 ± 12.1	129.0 ± 13.0	
	14th wk	126.3 ± 12.7	123.8 ± 13.5	131.2 ± 9.5	
	Change	-1.4 ± 11.5	-3.1 ± 12.5	2.2 ± 8.5	0.122
DBP (mmHg)	Baseline	79.8 ± 7.3	79.4 ± 7.8	80.5 ± 6.4	
	14th wk	84.9 ± 11.2	83.5 ± 11.7	87.8 ± 9.9	
	Change	5.2 ± 8.7 <sup>†</sup>	4.1 ± 9.0	7.3 ± 8.1	0.219
Fasting glucose (mg/dL)	Baseline	90.2 ± 9.22	89.2 ± 9.9	92.3 ± 7.7	
	14th wk	87.7 ± 9.00	88.0 ± 9.8	87.1 ± 7.6	
	Change	-2.5 ± 9.0	-1.2 ± 10.1	-5.2 ± 5.7	0.163
Total cholesterol (mg/dL)	Baseline	177.6 ± 29.1	183.0 ± 32.1	166.8 ± 18.9	
	14th wk	175.9 ± 30.3	175.2 ± 32.7	177.4 ± 25.9	
	Change	-1.7 ± 27.2	-7.8 ± 28.5	10.7 ± 20.2	0.048
Triglyceride (mg/dL)	Baseline	129.7 ± 71.2	120.3 ± 54.6	148.7 ± 96.5	
	14th wk	114.3 ± 171.4	89.3 ± 41.1	164.4 ± 293.0	
	Change	-15.4 ± 140.8	-31.0 ± 45.2	15.8 ± 239.1	0.907
HDL (mg/dL)	Baseline	52.3 ± 14.1	52.0 ± 14.2	52.9 ± 14.4	
	14th wk	54.6 ± 13.3	53.9 ± 12.5	55.8 ± 15.1	
	Change	2.2 ± 8.1	1.9 ± 7.8	2.9 ± 8.8	0.840
LDL (mg/dL)	Baseline	108.6 ± 29.1	116.5 ± 31.9	92.8 ± 12.7	
	14th wk	112.9 ± 27.8	115.7 ± 30.4	107.2 ± 22.0	

	Change	4.3 ± 27.2	-0.8 ± 28.5	14.4 ± 22.2	0.058
WBC	Baseline	6087 ± 1395	6356 ± 1447	5571 ± 1175	
(/mm <sup>3</sup> ) <sup>  </sup>	14th wk	7163 ± 1899	7456 ± 2067	6602 ± 1440	
	Change	1076 ± 1436 <sup>†</sup>	1100 ± 1657	1031 ± 941	0.848
hs-CRP	Baseline	1.60± 2.33	2.18± 2.76	0.59± 0.44	
(mg/dL) <sup>¶</sup>	14th wk	1.23± 1.58	1.38± 1.79	0.95± 1.17	
	Change	-0.37± 2.66	-0.79± 3.14	0.36± 1.35	0.203
Uric acid	Baseline	4.94± 1.53	5.01± 1.65	4.78± 1.29	
(mg/dL)	14th wk	5.03± 0.28	4.89± 1.59	5.31± 1.94	
	Change	0.09± 0.92	-0.13± 0.74	0.53± 1.11	0.062
Total	Baseline	412.9±94.2	426.9±100.0	384.9±77.7	
abdominal	14th wk	354.3±106.2	352.5±118.7	357.9±79.9	
fat (cm <sup>2</sup> )	Change	-58.6±62.6 <sup>†</sup>	-74.4±55.8 <sup>‡</sup>	-27.0±65.8	0.029
SubQ	Baseline	286.2±78.7	302.3±77.3	253.9±74.0	
abdominal	14th wk	252.0±78.5	251.6±88.0	252.9±58.5	
fat (cm <sup>2</sup> )	Change	-34.2±54.6 <sup>†</sup>	-50.74±42.0 <sup>‡</sup>	-1.1±63.2	0.008
Visceral	Baseline	101.3±36.2	101.2±39.2	99.7±30.8	
abdominal	14th wk	87.9±36.4	85.7±39.4	92.3±30.4	
fat (cm <sup>2</sup> )	Change	-13.5±20.0 <sup>†</sup>	-16.5± 21.3 <sup>‡</sup>	-7.4±16.0 <sup>§</sup>	0.283

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; wk, week.

Data are means ± SD.

\* Phentermine group vs. placebo group by Wilcoxon rank sum test.

† P < 0.01 by paired t-test.

‡ P < 0.01 by Wilcoxon signed-rank test.

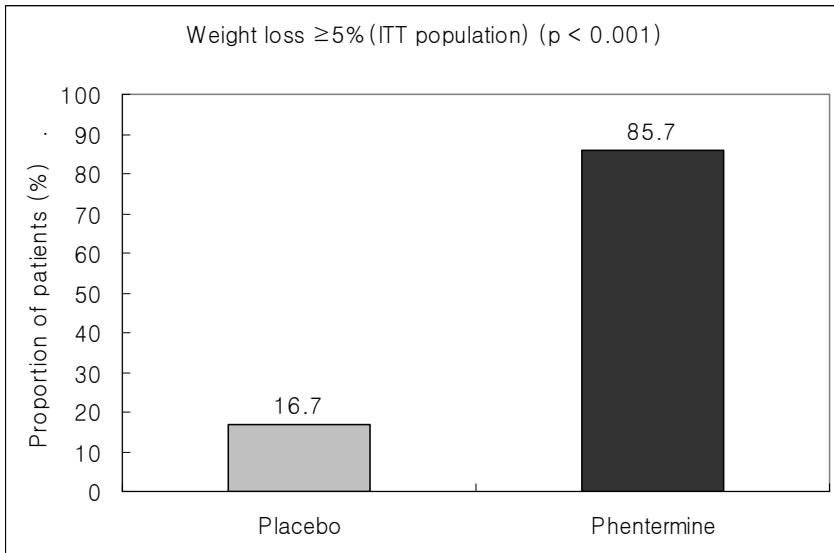
§ P = 0.064 by Wilcoxon signed-rank test.

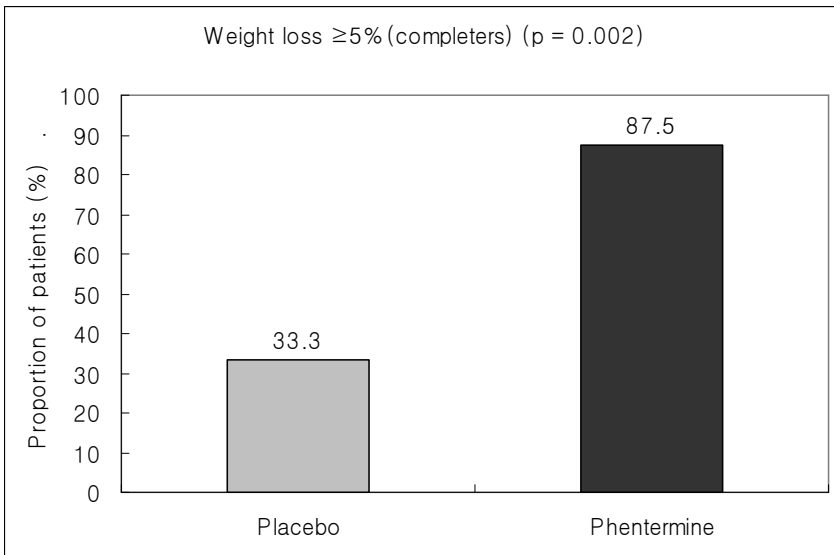
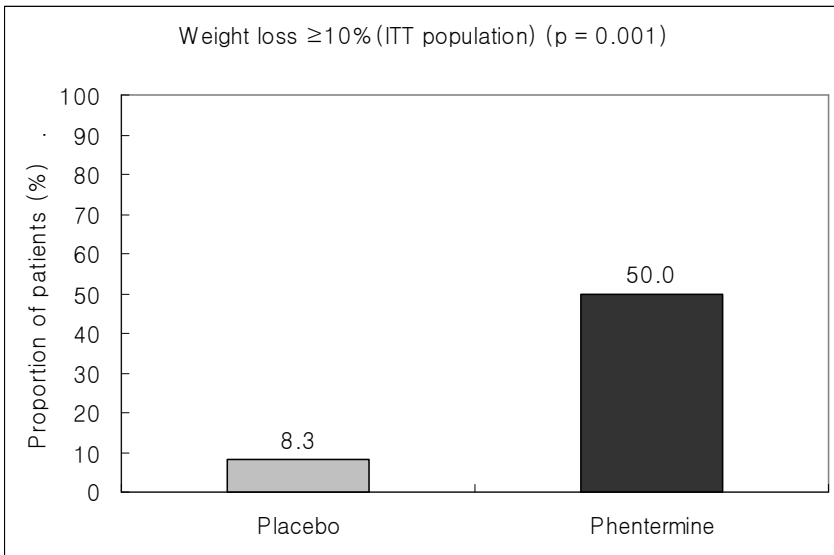
|| Number of phentermine group = 23.

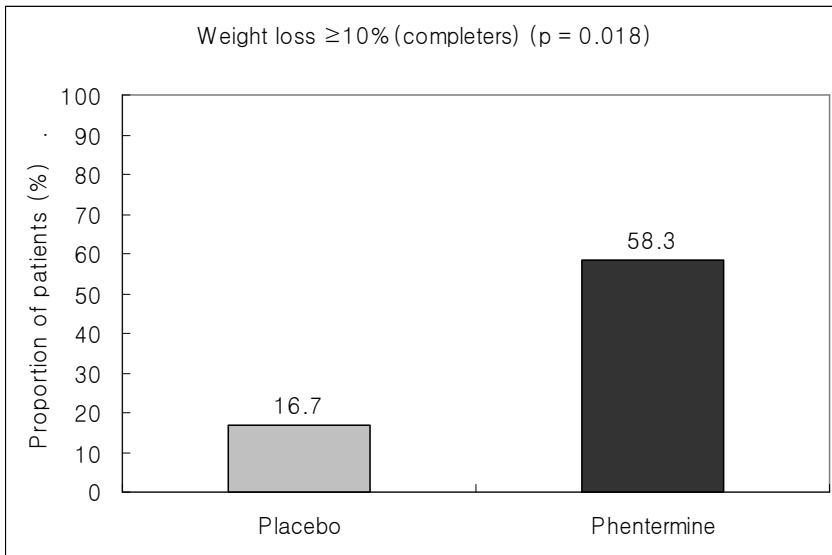
¶ Number of phentermine group = 21.

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; hs-CRP, high sensitive C-reactive protein; SubQ, subcutaneous.

ITT와 연구 완료자 분석 모두에서, phentermine 군의 5% 및 10% 이상의 체중 감량자 비율이 유의하게 높았다 (Figure 2).







**Figure 2.** Proportion of patients who lost  $\geq 5\%$  and  $\geq 10\%$  of baseline weight at 14<sup>th</sup> week. ITT: intention-to-treat.

### 3. 혈압과 실험실 측정치의 변화

14주간의 치료를 통해 유의한 체중 감량이 일어났음에도 불구하고, 수축기 혈압은 큰 변화가 없었고 이완기 혈압은 오히려 유의하게 증가하였다. 또한 혈압의 변화는 수축기와 이완기 모두에서 두 군 사이에 큰 차이가 없었다. 이러한 혈압 변화는 ITT 및 완료자 분석 모두에서 마찬가지였다(Table 2, 3).

치료 전후의 지질, 공복 혈당, hs-CRP 그리고 요산의 변화는 Table 3과 같다.

연구 완료자들에서의 지질 변화를 살펴보면 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 모두 통계학적으로 의미 있는 변화를 보여주지 않았다. 하지만 두 군을 비교해 보았을 때, 총 콜레스테롤의 경우 phentemine군에서는 감소한 반면 위약군에서는 증가하여서 양 군간의 차이가 의미 있었다. 또한 두 군간에 비-HDL 콜레스테롤의 변화 역시 유의하였다(표에 데이터를 제시하지 않았음, phentemine군  $-9.7 \pm 24.8$  mg/dL, 위약군  $7.8 \pm 24.8$  mg/dL, 윌콕슨 순위합 검정 결과  $p = 0.023$ ). 하지만 각 군 내에서의 변화는 총 콜레스테롤과 마찬가지로 유의하지 않았다.

공복 혈당의 변화는 유의하지 않았다.

요산의 경우 체중 감량에 따른 의미 있는 변화를 보이지 않았다.

**Table 4.** Changes of adiponectin oligomer in completers

		Total (n = 35*)	Phentermine (n = 23)	Placebo (n = 12)	p <sup>†</sup>
Total (µg/mL)	Baseline	7.18±4.36	7.19±4.85	7.16±3.39	
	14th wk	9.20±4.64	9.28±5.10	9.04±3.81	
	Change	2.02±3.65	2.09±4.16	1.88±2.56	0.781
	p <sup>‡</sup>	<0.001	0.001	0.034	
HMW (µg/mL)	Baseline	5.73±4.61	5.80±5.18	5.58±3.48	
	14th wk	6.69±4.76	6.77±5.16 <sup>†</sup>	6.54±4.09	
	Change	0.96±3.42	0.96±3.83	0.96±2.58	0.781
	p <sup>‡</sup>	0.002	0.010	0.077	
HMW (%)	Baseline	71.44±19.73	71.21±21.45	71.88±16.81	
	14th wk	66.18±19.15	65.92±20.60	66.69±16.88	
	Change	-5.25±9.75	-5.29±10.34	-5.19±8.93	0.835
	p <sup>‡</sup>	0.001	0.001	0.064	

\* One of phentermine group missed adiponectin data.

† Phentermine group vs. placebo group by Wilcoxon rank sum test.

‡ By Wilcoxon signed-rank test.

#### 4. 체중 감량에 따른 adiponectin oligomer의 변화

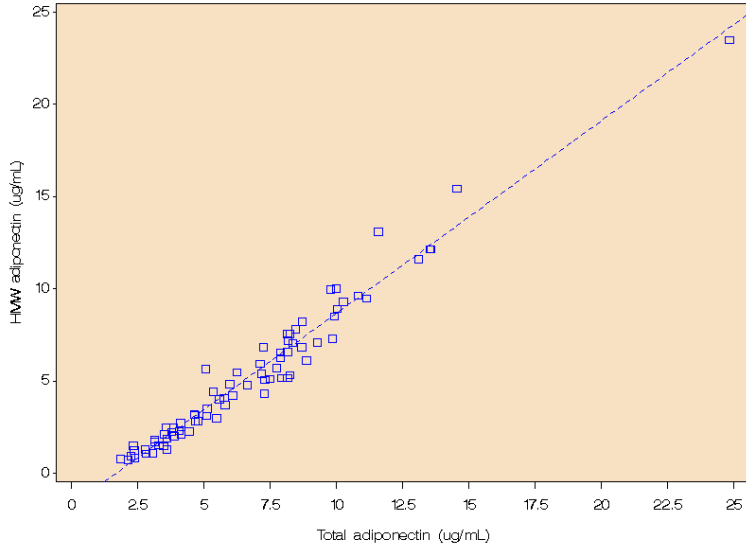
연구 완료자들의 adiponectin은 total adiponectin과 HMW adiponectin이 모두 의미 있게 증가하였다. 하지만 HMW adiponectin 백분율은 체중 감량 이후 오히려 감소하여서 체중 감량에 따라 MMW + LMW adiponectin의 백분율이 증가함을 알 수 있었다. 체중 감량 후 total adiponectin과 HWM adiponectin의 양이 모두 증가하지만, HMW adiponectin 백분율이 감소하는 것을 볼 때, HMW adiponectin의 증가 정도에 비해 상대적으로 MMW + LMW adiponectin의 증가 정도가 더욱 많다. 이와 같은 변화의 양상은 양군에서 모두 유의한 차이가 없었다. 체중 감량 전후에 있어서 양군 사이에 total adiponectin 및 HMW adiponectin의 혈청치의 유의한 차이는 없었다(Table 4).

Total adiponectin과 HMW adiponectin의 양 사이에는 체중 감량 이전( $r = 0.974, p < 0.001$ )과 이후( $r = 0.974, p < 0.001$ ) 모두에서 강력한 양의 상관관계가 있었다. Total adiponectin 절대량과 HMW adiponectin 백분율을 살펴보면, total adiponectin의 양이 많을수록 HMW adiponectin이 차지하는 백분율도 높았는데, 이러한 양상은 체중 감량 이전( $r = 0.833, p < 0.001$ )과 이후( $r = 0.755, p < 0.001$ ) 모두에서 마찬가지로였다. Total adiponectin의 변화량과 HWM adiponectin의 변화량 사이에도 강력한 양의 상관관계가 관찰되었다( $r = 0.880, p < 0.001$ ). 하지만 total adiponectin의 변화량과 HMW adiponectin 백분율의 변화량 사이에는 상관관계가 없었다(Figure 3).

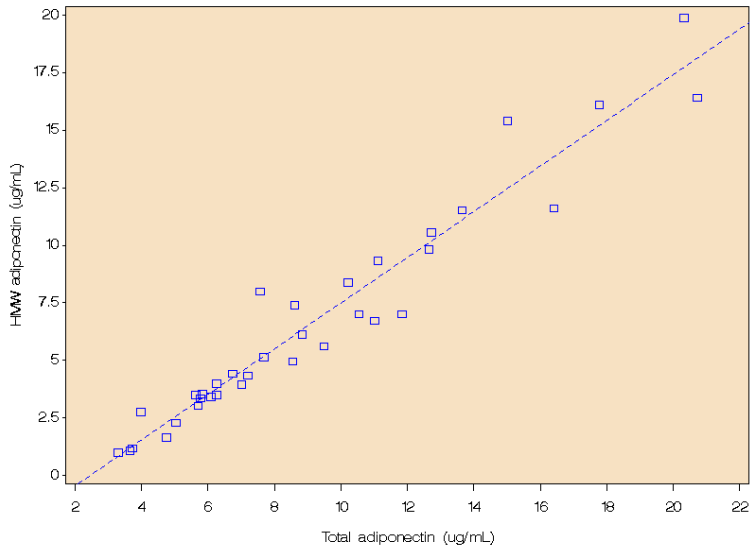


A. Total adiponectin vs. HMW adiponectin

Before weight reduction ( $r = 0.974$ ,  $p < 0.001$ )

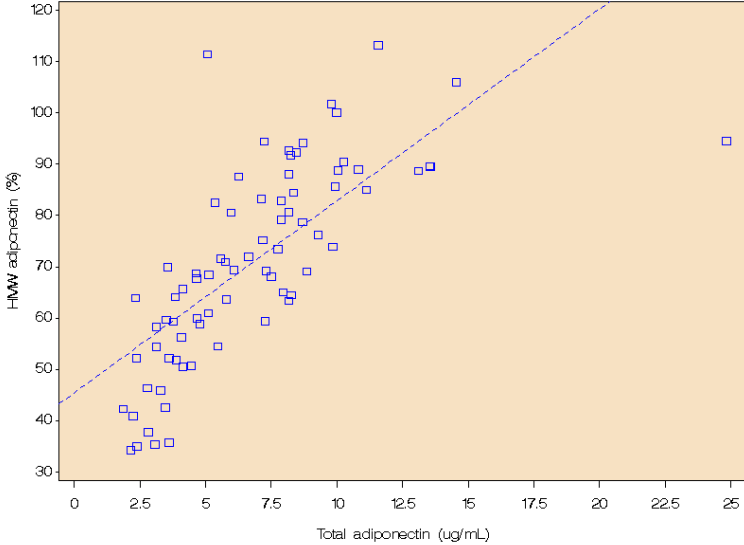


After weight reduction ( $r = 0.974$ ,  $p < 0.001$ )

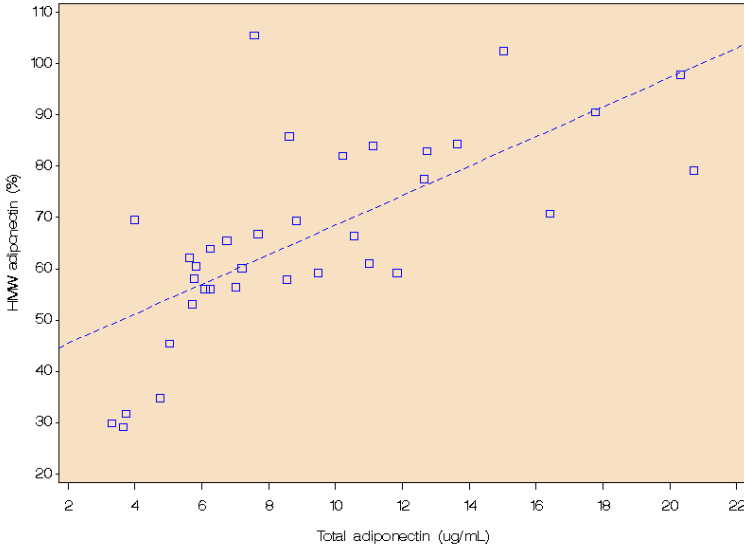


B. Total adiponectin vs. HMW adiponectin in percent

Before weight reduction ( $r = 0.833$ ,  $p < 0.001$ )

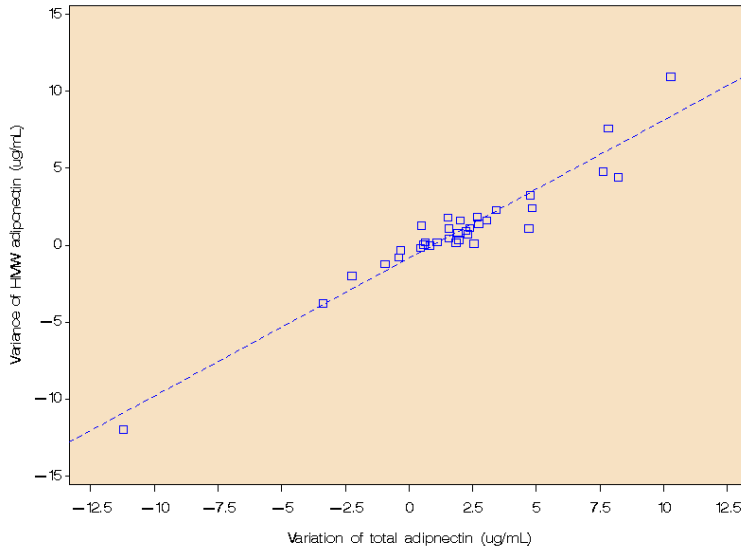


After weight reduction ( $r = 0.755$ ,  $p < 0.001$ )

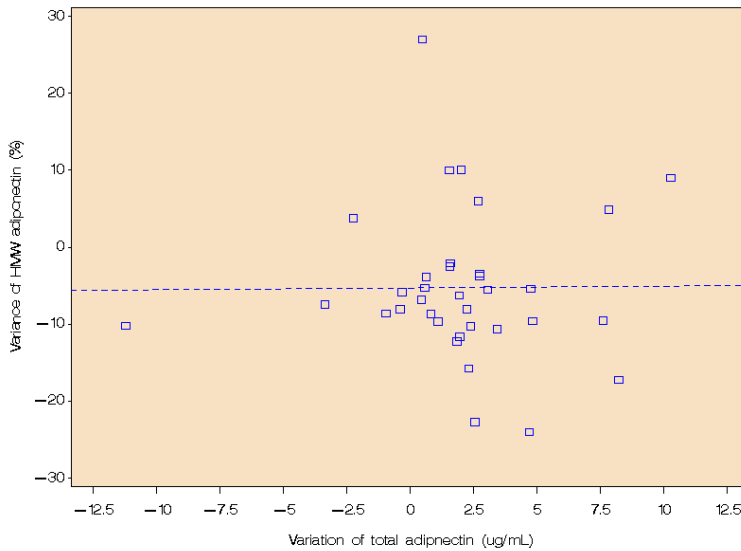




C. Variance( $\Delta$ ) of total adiponectin vs. variance( $\Delta$ ) of HMW adiponectin ( $r = 0.880$ ,  $p < 0.001$ )



D. Variance( $\Delta$ ) of total adiponectin vs. variance( $\Delta$ ) of HMW adiponectin in percent ( $r = -0.112$ ,  $p = 0.523$ )



**Figure 3.** Relationship between total and HMW adiponectin

according to weight reduction.

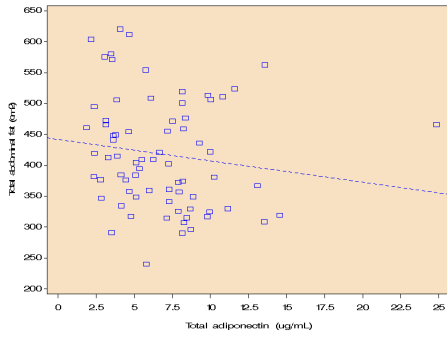
5. 체중 감량에 따른 복부 지방 면적과 adiponectin의 상관관계 변화  
체중 감량 이전에 비록 total adiponectin이 피하 지방 면적과 유의한 상관 관계가 없었지만, 내장 지방 면적과는 유의한 역 상관관계가 있었다. 또한 total adiponectin과 내장 지방 백분율 사이의 역 상관관계도 유의하였다. 이러한 현상은 HMW adiponectin에서도 마찬가지로, HMW adiponectin 혈청치 및 그 백분율은 피하 지방 면적과는 유의한 상관 관계를 보이지 않으면서, 내장 지방 면적 및 내장 지방 백분율과는 유의한 역 상관관계를 보였다(Figure 4).

체중 감량 이후 total adiponectin은 총 지방 면적 및 피하 지방 면적과 유의한 상관관계를 보이지 않았으며, 체중 감량 이전에 유의한 역 상관관계를 보였던 내장 지방 면적과의 역 상관관계도 약화되었다. 하지만 total adiponectin과 내장 지방 백분율 사이의 역 상관관계는 체중 감량 후에도 유의하였다. HMW adiponectin은 체중 감량 이후에 총 지방 면적 및 피하 지방 면적과 유의한 상관관계를 보이지 않았지만, 내장 지방 면적 및 내장 지방 백분율과는 계속 유의한 역 상관관계를 보였다. HMW adiponectin 백분율은 체중 감량 이후 총 지방 면적 및 피하 지방 면적과는 유의한 상관관계를 보이지 않았고, 내장 지방 면적과의 역 상관관계도 약화되었으나, 내장 지방 면적 백분율과는 유의한 역 상관관계를 보였다(Figure 4).

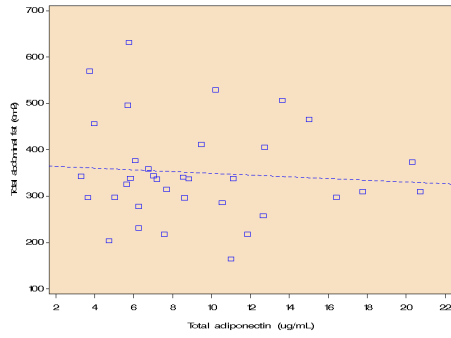
A. Total adiponectin

A-1. Total abdominal fat

Before ( $r = -0.226$ ,  $p = 0.054$ )

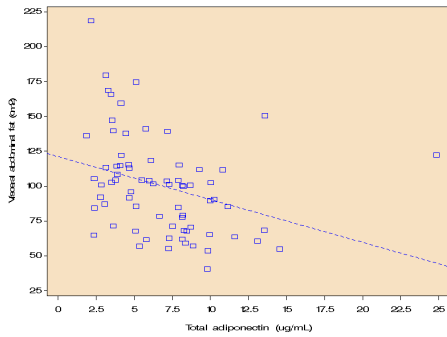


After ( $r = -0.079$ ,  $p = 0.651$ )

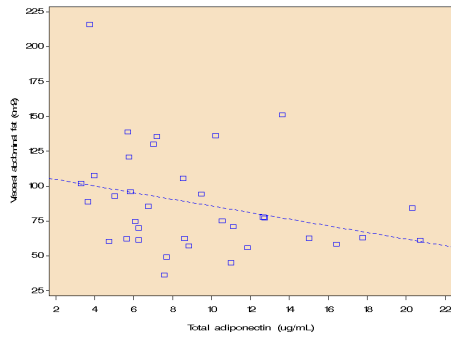


A-2. Visceral fat

Before ( $r = -0.445$ ,  $p < 0.001$ )



After ( $r = -0.330$ ,  $p = 0.053$ )



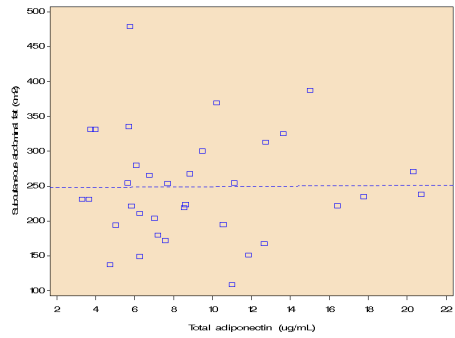
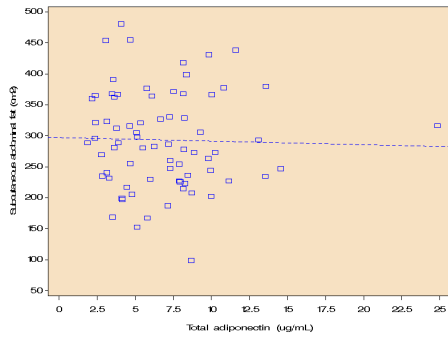
A-3. Subcutaneous fat

Before ( $r = -0.194$ ,  $p = 0.101$ )



After ( $r = 0.017$ ,  $p = 0.922$ )

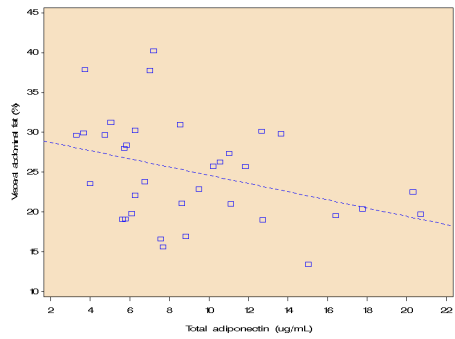
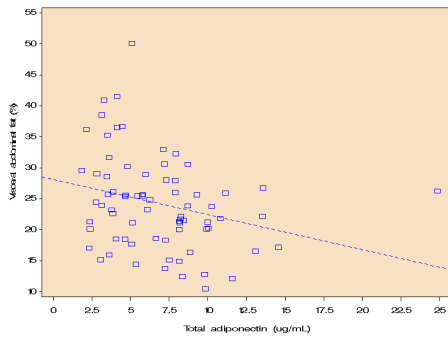




A-4. Visceral fat in percent

Before ( $r = -0.319, p = 0.006$ )

After ( $r = -0.371, p = 0.028$ )

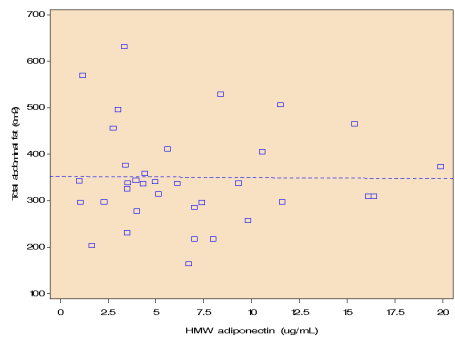
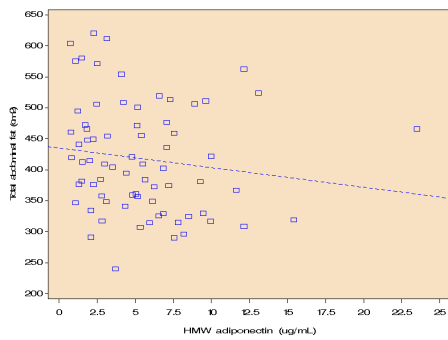


B. HMW adiponectin

B-1. Total abdominal fat

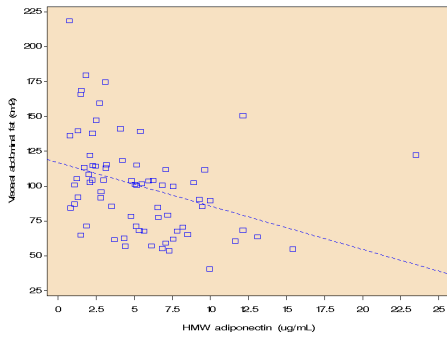
Before ( $r = -0.225, p = 0.056$ )

After ( $r = -0.066, p = 0.708$ )

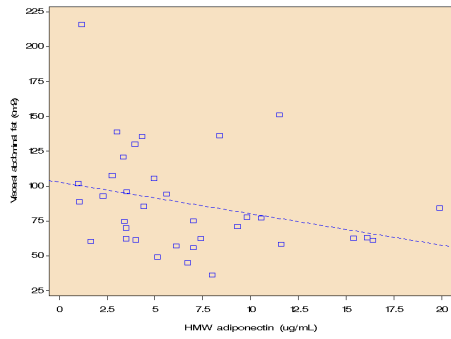


B-2. Visceral fat

Before ( $r = -0.465, p < 0.001$ )

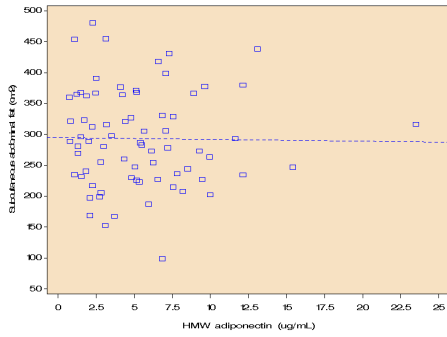


After ( $r = -0.343, p = 0.044$ )

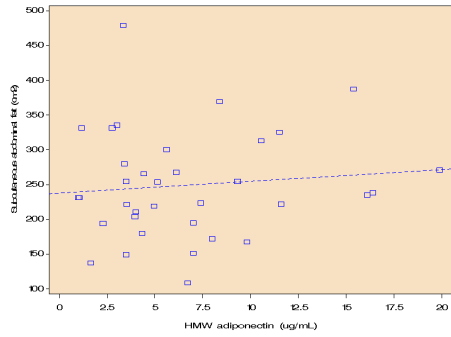


### B-3. Subcutaneous fat

Before ( $r = -0.055, p = 0.645$ )

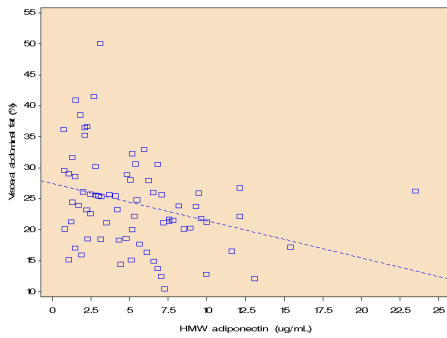


After ( $r = 0.059, p = 0.735$ )

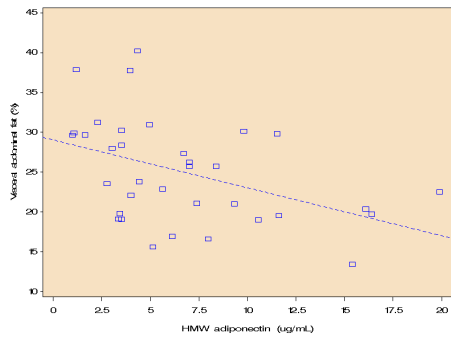


### B-4. Visceral fat in percent

Before ( $r = -0.348, p = 0.003$ )



After ( $r = -0.448, p = 0.007$ )

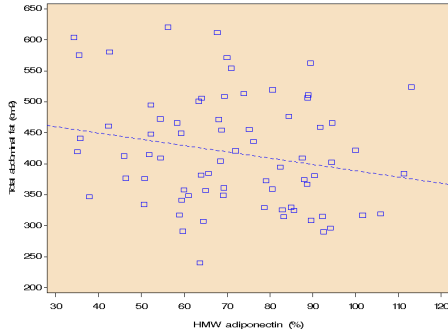


### C. HMW adiponectin 백분율

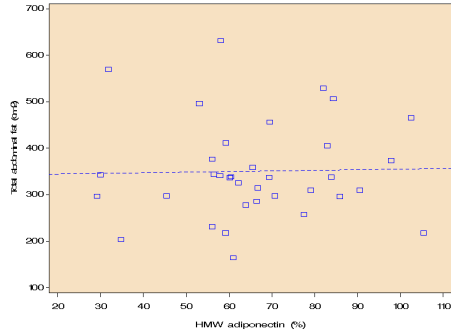


C-1. Total abdominal fat

Before ( $r = -0.194, p = 0.101$ )

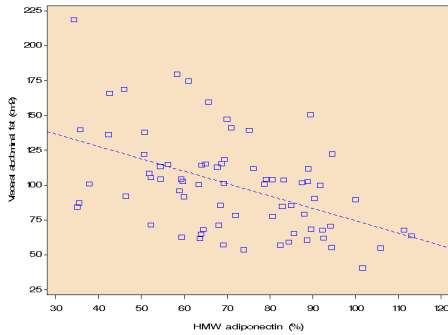


After ( $r = 0.024, p = 0.878$ )

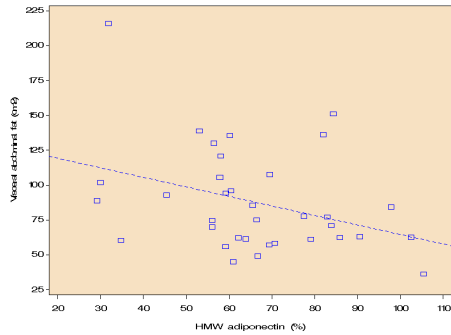


C-2. Visceral fat

Before ( $r = -0.461, p < 0.001$ )

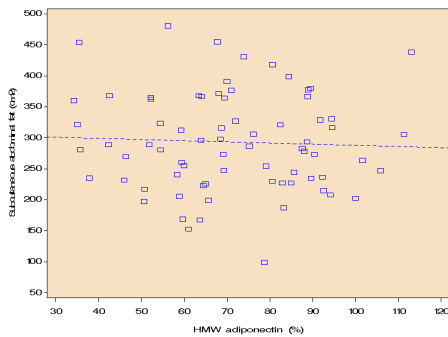


After ( $r = -0.318, p = 0.063$ )

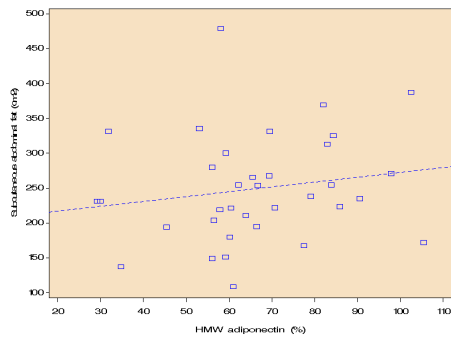


C-3. Subcutaneous fat

Before ( $r = -0.015, p = 0.897$ )



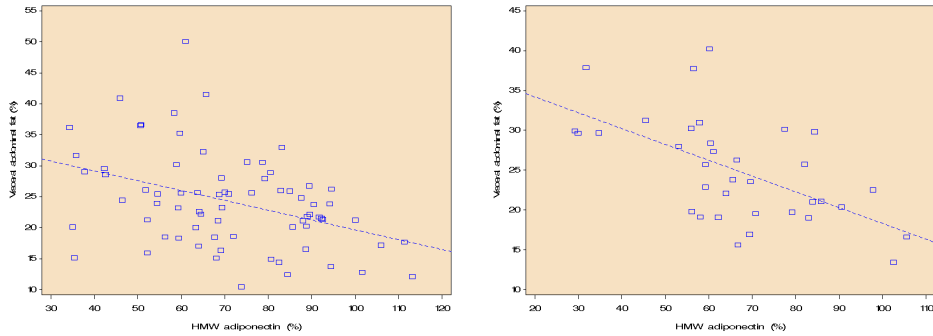
After ( $r = 0.213, p = 0.218$ )



#### C-4. Visceral fat in percent

Before ( $r = -0.378, p = 0.001$ )

After ( $r = -0.597, p < 0.001$ )



**Figure 4.** Relationship between adiponectin and abdominal fat area according to weight reduction.

Adiponectin은 지방세포에서 발현되는 것으로 알려져 있기 때문에, 체중 감량에 따른 복부 지방 면적의 변화 정도가 체중 감량에 따른 adiponectin의 변화 정도와 깊은 관련이 있을 것으로 가정할 수 있다. 하지만 total adiponectin, HMW adiponectin 및 HMW adiponectin의 백분율의 변화량과 복부의 총 지방 면적, 내장 지방 면적 및 피하 지방 면적의 변화량 사이에는 유의한 상관관계가 없었다. 단지 허리둘레만 total adiponectin 및 HMW adiponectin의 변화량과 유의한 역상관관계를 보였다. 체중 감량 이전의 체중, 복부 지방 면적이 체중 감량에 따른 adiponectin의 변화량을 예측할 수 있는지 알아보기 위해 이들 사이의 관련성을 알아보았으나, total adiponectin, HMW adiponectin 및 HMW adiponectin 백분율의 변화량과 체중 감량 이전의 체중, 복부의 총 지방 면적, 내장 지방 면적 및 피하 지방 면적 사이에는 유의한 상관관계가 없었다(Table 5).

6. 체중 감량에 따른 adiponectin과 지질 및 hs-CRP 사이의 관계  
체중 감량 전후에, 지질은 total 및 HMW adiponectin, 그리고 HMW adiponectin 백분율과 특별한 관계를 보였는데, 특히 중성지방과 HDL 콜레스테롤에서 더욱 두드러졌다. 체중 감량 이전의 HDL 콜레스테롤과 adiponectin 사이의 양의 상관관계 및 중성지방과 adiponectin 사이의 음의 상관관계는 체중 감량 이후에도 계속 유지되었다. 변화량의 경우, total adiponectin의 변화량은 총 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤의 변화량과 유의한 음의 상관관계를 보였다. HMW adiponectin의 변화량은 HDL의 변화량과 유의한 역 상관관계를 보였다(Table 6).

체중 감량 이전에 hs-CRP는 total 및 HMW adiponectin과 역 상관관계를 보이지만, 체중 감량 이후에는 이러한 관계가 유지되지 않았다. 게다가, hs-CRP의 변화량은 adiponectin의 변화량과 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 6).

**Table 5.** Spearman correlation coefficients between the variance( $\Delta$ ) of adiponectin and abdominal fat area according to weight reduction

	$\Delta$ Total adiponectin ( $\mu\text{g/mL}$ )	$\Delta$ HMW adiponectin ( $\mu\text{g/mL}$ )	$\Delta$ HMW adiponectin (%)
$\Delta$ Body weight (kg)	-0.047	-0.104	-0.218
$\Delta$ BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.074	-0.110	-0.179
$\Delta$ Waist circumference (cm)	-0.462*	-0.393 <sup>†</sup>	-0.044
$\Delta$ Total abdominal fat (cm <sup>2</sup> )	-0.132	-0.118	-0.183
$\Delta$ Visceral abdominal fat (cm <sup>2</sup> )	-0.093	-0.091	-0.149
$\Delta$ Subcutaneous abdominal fat (cm <sup>2</sup> )	-0.187	-0.188	-0.190
$\Delta$ Visceral abdominal fat (%)	-0.053	-0.081	0.049
Body weight before weight reduction (kg)	-0.334	-0.244	0.086
BMI before weight reduction (kg/m <sup>2</sup> )	-0.240	-0.107	0.204
Waist circumference before weight reduction (cm)	-0.207	-0.046	0.180
Total abdominal fat before weight reduction (cm <sup>2</sup> )	-0.169	-0.037	0.084
Visceral abdominal fat before weight reduction (cm <sup>2</sup> )	-0.285	-0.276	0.082
SubQ abdominal fat before weight reduction (cm <sup>2</sup> )	-0.136	0.040	0.147
Visceral abdominal fat before weight reduction (%)	-0.169	-0.292	-0.066

weight reduction (%)

SubQ, subcutaneous; before, before weight reduction.

\*  $p < 0.01$ .

†  $p < 0.05$

**Table 6.** Spearman correlation coefficients between adiponectin and lipid profiles, or hs-CRP with respect to weight reduction

		Total-C	TG	HDL	LDL	hs-CRP
Total	Before*	-0.062	-0.405 <sup>†</sup>	0.420 <sup>†</sup>	-0.144	-0.367 <sup>†</sup>
adiponectin	After*	-0.036	-0.503 <sup>†</sup>	0.390 <sup>‡</sup>	-0.180	-0.245
( $\mu\text{g/mL}$ )	$\Delta$ *	-0.384 <sup>‡</sup>	-0.044	-0.312	-0.344 <sup>‡</sup>	-0.319
HMW	Before*	-0.050	-0.409 <sup>†</sup>	0.446 <sup>†</sup>	-0.113	-0.327 <sup>†</sup>
adiponectin	After*	-0.042	-0.547 <sup>†</sup>	0.417 <sup>‡</sup>	-0.176	-0.270
( $\mu\text{g/mL}$ )	$\Delta$ *	-0.305	-0.123	-0.364 <sup>‡</sup>	-0.177	-0.082
HMW	Before*	-0.034	-0.381 <sup>†</sup>	0.404 <sup>†</sup>	-0.043	-0.208
adiponectin	After*	0.017	-0.565 <sup>†</sup>	0.396 <sup>‡</sup>	-0.092	-0.124
(%)	$\Delta$ *	0.151	-0.247	-0.051	0.244	0.290

Total-C, total cholesterol; TG, triglyceride.

\* Before, n =76; after, n = 35;  $\Delta$ , n = 35.

†  $p < 0.01$ .

‡  $p < 0.05$ .

## 7. Adiponectin oligomer와 심혈관 질환 위험 관련 요소 및 복부 지방 면적

Adiponectin과 그의 oligomer의 변화와 관련된 요소를 찾기 위해서 심혈관 질환 위험 관련 요소 및 복부 지방 면적을 이용한 다변량 분석을 시행하였다. 성별과 치료 이전의 초기 BMI를 보정한 상태에서, total adiponectin 및 HMW adiponectin의 변화량에 대해서는 총 콜레스테롤의 변화량이 유의한 요소이기는 하였지만, 다변량 분석을 통해 구한 모델은 적합하지 않았다. HMW adiponectin 백분율의 변화량에 대해서는 LDL 콜레스테롤, 총 복부 지방 면적, 그리고 hs-CRP의 변화량이 유의한 요소였다(Table 7).

**Table 7.** Multivariate analysis of adiponectin changes

Dependent variables	Independent variables	Parameter estimate	Standard error	p	Model R <sup>2</sup>
Δ Total adiponectin (μg/mL)	Sex	1.112	1.315	0.405	0.281
	Baseline BMI	-0.149	4.520	0.190	
Δ HMW adiponectin (μg/mL)	Δ Total-C (mg/dL)	-0.054	-0.018	0.006	
	Sex	1.513	1.295	0.253	0.175
Δ HMW adiponectin (μg/mL)	Baseline BMI	-0.081	0.149	0.589	
	Δ Total-C (mg/dL)	-0.039	0.018	0.038	
Δ HMW adiponectin (%)	Sex	1.697	4.324	0.698	0.487
	Baseline BMI	0.391	0.485	0.427	
	ΔLDL (mg/dL)	0.161	0.060	0.012	
	Δ hs-CRP (mg/dL)	1.539	0.598	0.016	
	Δ Total abdominal fat (cm <sup>2</sup> )	-0.065	0.024	0.014	

Total-C, total cholesterol.

The backward elimination method was used to select a model. Sex and baseline BMI were included for adjustment purposes.

#### IV. 고찰

최근 몇몇 연구에서는 trimer나 hexamer에 비해 HMW adiponectin multimer의 혈관 보호 효과에 대한 생물학적 활성이 더 높을 것임이 보고되었으며, 인슐린 감수성 측정치와 상관관계를 측정해 보면 total adiponectin 및 HMW adiponectin 보다 HMW-to-total adiponectin 비가 더욱 상관관계가 깊은 지표라고 보고되었다.<sup>22, 23, 34, 35</sup> 이 연구를 통해 간단한 행동요법과 함께 14주간 phentermine을 투여함으로써 유의한 체중 및 복부 지방량의 감소를 유도하였으며, 이는 위약군보다 phentermine군에서 두드러졌다. 체중 감량에 따라 total adiponectin은 물론 HMW adiponectin이 증가하였고, total adiponectin 증가분의 약 50% 정도가 HMW adiponectin의 증가에 의한 것이었다. 하지만 체중 감량 이후에 HMW adiponectin 백분율은 다소 감소하였는데, 이는 즉 체중 감량 이전의 기초 수준을 고려했을 때 HMW adiponectin의 증가 정도보다 MMW + LMW adiponectin의 증가 정도가 상대적으로 더 높았다는 것을 의미한다. 이러한 adiponectin oligomer의 변화 양상은 phentermine을 투여하여 보다 많은 체중 감량을 획득한 대상자들과 위약을 투여한 대상자들 사이에 큰 차이가 없었다.

이 연구의 특징은 분명한 비만 관련 질환을 가지고 있지 않은 비교적 건강한 비만인을 대상으로 하였다는 데 있다. 다른 대사 이상이 심하지 않은 비만인에서, 비만 자체의 호전을 통해 유도되는 adiponectin oligomer의 변화와, 체중 감량을 통한 대사 상태의 개선이 adiponectin oligomer의 변화와 관련이 있을지에 대해 살펴보고자 하였다. Bobbert 등<sup>36</sup>은 6개월에 걸친 생활 습관 교정에 의해 체중 감



량을 유도하였을 때의 adiponectin multimer 변화에 대해 보고한 바 있다. 이 연구에서는 체중 감량 이후에 HMW와 MMW adiponectin은 증가하였고 LMW adiponectin은 감소하였으며, total adiponectin 증가량의 15% 정도가 HMW adiponectin의 증가에 기인했다. Swarbrick 등<sup>37</sup>은 Roux-en-Y 위장관 bypass 수술을 통한 체중 감량을 통해 수술 후 12개월 후에 HMW 및 MMW adiponectin은 증가하였고 LMW adiponectin은 감소하였다고 보고하였다. 이 연구에서는 total adiponectin 증가의 80%가 HMW adiponectin 증가에 의한 것이었다. 본 연구를 포함한 이들 세 연구 결과는 생활 습관 교정, 약물 요법, 그리고 수술 요법의 세가지 체중 감량 방법 모두 HMW adiponectin의 혈청치를 상승시켰다. 하지만 이들 세 연구에서 total adiponectin 증가분에서 HMW adiponectin의 증가량이 차지하는 부분은 서로 다르다. 이에 대한 한가지 이유는 각 연구의 연구 대상자의 차이 때문일 것이다. 수술적 요법에 관한 연구의 대상자가 이 세 연구의 대상자 중 비만의 정도가 가장 심하였다. 또한 본 연구를 제외한 나머지 두 연구에서는 제 2형 당뇨병 환자를 연구 대상자에 포함시켰는데, 생활 습관 교정 연구에서는 17명 중 2명이, 그리고 수술적 요법 연구에서는 19명 중 3명이 제 2형 당뇨병 환자였다. 또 다른 이유로서 이들 세 연구 사이에 체중 감량 이전의 대상자들의 adiponectin 혈청치의 차이를 들 수 있다. 본 연구에서는 total 7.18  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , HMW 5.73  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었으며, 생활 습관 교정 연구에서는 total 5.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , HMW 0.37  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었고, 수술적 요법을 이용한 연구에서는 total 4.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , HMW 1.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  이었다. 본 연구에서 다른 연구보다 total adiponectin과 HMW adiponectin이 높은 것은 연구 참여자들이 비교적 건강하고 젊으며 비만 정도가 그리 심하지 않았기 때문일 것이다.

이들 세 연구 결과의 상이점에 대한 다른 이유로서 adiponectin의 측정 시기도 고려해야 한다. 본 연구에서는 14주의 체중 감량 후 측정을 하였는데, 각기 6개월 및 12개월의 치료 후 측정한 다른 두 연구에 비해 짧은 치료 기간 후 adiponectin의 변화를 측정한 것이다. 아직까지 adiponectin의 multimerization 과정은 완전히 밝혀지지 않았다. 따라서 체중 감량이 adiponectin multimerization에 영향을 주기 위해서 얼마 동안의 시간이 필요한지 잘 모른다. 또 본 연구에서 adiponectin에 대한 mRNA 발현에 대해 측정하지 않았기 때문에 본 연구에서 유도된 정도의 체중 감량에 의한 adiponectin 증가가 과연 유전자 발현의 조절에 의한 것인지 확실하지 않다.

본 연구 결과 한가지 특이한 사실은 phentermine군에서 체중 감량 성적이 뛰어났음에도 불구하고 adiponectin 변화 패턴은 양 군 간에 차이가 없었다는 점이다. 그간 체중 감량을 주 목적으로 하는 위약-대조군 실험에서 adiponectin의 변화를 보고한 대표적인 연구는 sibutramine을 이용한 Hung 등<sup>38</sup>의 연구와 rimonabant를 이용한 RIO-Lipids study<sup>39</sup> 결과가 있다. Hung 등은 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 6개월 간 sibutramine을 매일 15 mg씩 투여하여 평균 2.5 kg의 체중 감량을 유도하였는데, sibutramine군과 위약군 모두에서 adiponectin의 뚜렷한 변화가 없었다고 보고하였다. 반면 RIO-Lipids study에서는 당뇨병이 없는 비만인에서 1년간의 매일 rimonabant 5 mg 및 20 mg 투여를 통해 평균적으로 위약군 2.3 kg, 5 mg 투여군 4.2 kg, 20 mg 투여군 8.6 kg의 체중 감량을 획득하였고 20 mg 투여군에서 위약군에 비해 유의한 adiponectin의 증가를 보고하였는데, 위약군에서의 증가 정도가 통계적으로 유의하였는지에 대한 기술은 없다. 본 연구 결과는 이들 연구 결과와 상당히 다른 결과를 보여주

었는데, 치료 기간의 차이와 대상자 특성이 주요한 원인으로 추정된다.

Bobbert 등<sup>36</sup>의 연구와 Swarbric 등<sup>37</sup>의 연구에서는 복부 지방량 변화를 측정하지 않았다. 비록 본 연구의 탈락자가 많아서 체중 감량 전후의 통계학적 유의성에 영향을 받았을 수 있었겠지만, adiponecin은 total이나 HMW 혈청치는 물론 HMW-to-total 비 모두 내장 지방 면적과 체중 감량 전후에 모두 유의한 역 상관관계가 유지되었다. 이러한 역 상관관계는 복부 지방량의 경우에도 내장 지방 백분율에서 가장 두드러졌다. 결과에서 데이터를 제시하지는 않았지만, 이들 역 상관관계는 각 군간의 차이와 성별을 보정하고서도 유의하였다. 생활 습관 교정 연구에서는 체중 감량 이후에 total 및 HMW adiponectin의 혈청치 자체는 체중과 상관관계를 보이지 않은 반면, HMW adiponectin의 백분율만 유의한 상관관계를 보였다.<sup>36</sup> 단면적 연구에서는 복부 지방량과 adiponectin 사이의 관계를 살펴보는 데 주로 내장 지방의 절대량을 이용한다. 하지만 체중 감량의 과정에서는, 어떤 사람은 피하 지방에 비해 내장 지방의 감소가 많은 반면, 반대인 경우도 있다. 따라서 본 연구에서는 지방 면적 변화의 절대치보다 총 지방 면적에 대한 내장 지방 면적의 비율이 체중 감량 과정의 adiponectin과의 관계에 대한 분석에 있어서 더욱 적합하다고 판단하였다. 본 연구 결과에서 체중 감량 시 adiponectin의 변화와 가장 깊은 관계를 가지는 복부 지방 관련 수치는 총 복부 지방에 대한 내장 지방의 상대량임을 알 수 있다.

Adiponectin oligomer와 지질 사이의 관계에 대해, Lara-Castro 등<sup>40</sup>은 그들의 단면 연구를 통해서, total 및 HMW adiponectin은 HDL 콜레스테롤 및 중성지방과 상관관계가 있음을 보였다. 이러한 결과는

본 연구에서도 마찬가지였다. 본 연구 결과 중 특이한 사항은 HMW adiponectin 백분율의 변화량이 LDL 콜레스테롤의 변화량과 양의 상관관계가 있다는 점이다. 뿐만 아니라 HMW adiponectin 백분율의 변화량은 hs-CRP의 변화량과도 양의 상관관계가 있었다는 점이다. 이 결과는 비만인의 체중 감량을 통해 얻어지는 LDL 콜레스테롤 및 hs-CRP의 감소에 HMW adiponectin이 중요한 역할을 하지 않고 trimer나 hexamer가 더 깊이 관련되어 있을 수 있음을 시사한다.

본 연구 결과를 살펴보면 체중 감량 과정에서 나타나는 total adiponectin과 HMW adiponectin 사이에 매우 강한 상관관계가 있음을 알 수 있다. 따라서 total adiponectin의 측정을 통해서도 HMW adiponectin의 변화를 추정할 수 있다. 하지만 total adiponectin의 변화량과 HMW adiponectin 백분율의 변화량 사이에는 상관관계는 없었다. 체중 감량 과정에서 HMW adiponectin이 얼마나 변하는지 보다가 백분율의 증감 여부가 multimerization의 기전에 대한 주요한 열쇠가 될 수 있다.

본 연구에서 사용된 phentermine은  $\beta$ -phenethylamine 계 약물로 분류되며, 작용 기전은 중추신경계에서 noradrenalin의 분비를 촉진시키고 이를 통해  $\beta$ -adrenergic 수용체를 자극하여 식욕을 억제하는 것으로 설명되고 있다.<sup>41, 42</sup> 이 약물이 처음 사용되게 된 것은 1959년 미국 식약청에서 비만 치료를 위한 단기간 치료제로 승인 받게 되고 난 이후이다.

비록 비만 치료에 장기간 사용할 수 있는 새로운 약물들이 개발되었고 또 새로운 약물들이 개발되는 중인 시대이지만, 아직도 한국에서 phentermine은 널리 사용되고 있는데, 그 주된 이유 중 하나는 phentermine이 경제적으로 부담이 적기 때문이다. 현재 미국의 경우

sibutramine 10mg을 매일 투여할 경우 한달에 103.8 \$의 비용이 들고 체중 감량 성적은 12개월에 4.45 kg정도인 반면, phentermine resin 30 mg을 매일 투여하는 경우는 한달에 39.59 \$의 비용이 들고 6개월에 3.6 kg 정도의 체중이 감량된다.<sup>43</sup> 이러한 현실을 반영하여 본 연구에서는 체중 감량을 유도하기 위한 약물로 phentermine을 사용하였다.

Phentermine에 의한 체중 감량 외에도 phentermine 자체가 본 연구 결과에 영향을 끼쳤을 개연성도 있다. 최근에, cannabinoid CB1 수용체 효현제가 adiponectin 유전자 발현과 adiponectin의 혈청치에 미치는 영향은 단순히 음식 섭취량의 감소 때문이고 약물 자체의 직접적인 영향은 없다는 연구 결과가 보고되었다.<sup>44</sup> 본 연구의 구조는 adiponectin의 multimerization에 대해 약물 자체의 직접적인 효과가 있는지 여부를 판단할 수는 없는 구조이다. 하지만 본 연구의 데이터 분석 결과는 양 군의 차이에 의한 영향은 별로 없고 주로 체중 및 복부 지방 감소가 주된 영향일 것임을 보여주었다.

본 연구의 결과는 몇 가지 추가 연구의 필요성을 제시한다. 우선 같은 체질량 지수를 가지고 있으나 당뇨병이나 심혈관 질환 동반 여부에 따라 체중 감량 시 adiponectin oligomer의 차이가 있는지를 살펴볼 필요가 있다. 이러한 연구를 통해 실제로 adiponectin oligomer가 대사적 그리고 심혈관적 위험에 대해 작용하는 기전에 대한 좀 더 정밀한 단서를 얻을 수 있을 것이다. 또 체중 감량 과정 내에서 연속적으로 adiponectin oligomer와 adiponectin 유전자 발현 정도를 측정할 필요가 있다. 이와 같은 연구는 체중 감량이 adiponectin oligomer 변화에 영향을 미치는 기전을 설명하는 데 도움이 될 것이다.

## V. 결론

비교적 건강하고 젊은 비만 남녀 성인에게 식욕 억제제인 phentermine을 투여하여 중등도 체중 감량을 유도하였을 때, 체중 감량이 adiponectin oligomer에 어떤 변화를 주고, 이 과정에서 adiponectin oligomer가 복부 지방 및 심혈관 질환 위험 요소들과 어떤 상호 관계를 형성하는지를 알아보기 위한 연구이다. 본 연구에서 phentermine에 의한 중등도 체중 감량으로 인해 total adiponectin 및 HMW adiponectin이 증가함을 확인할 수 있었지만, phentermine을 이용한 체중 감량이 위약군에 비해 체중 감량 성적이 훨씬 우수했음에도 불구하고 위약군에 비해 더 두드러진 adiponectin의 증가가 나타나지는 않았다. HMW adiponectin의 변화는 total adiponectin의 변화와 매우 밀접한 관련이 있었으며, total adiponectin을 통해서도 HMW adiponectin의 변화를 추정할 수 있는 바, 체중 감량 과정에서 HMW adiponectin 혈청치의 유용성은 높지 않다고 판단된다. 하지만, 체중 감량을 통한 adiponectin의 증가가 모두 HMW adiponectin의 증가 때문만은 아니며, 체중 감량 이전의 초기 혈청치를 고려할 때 MMW + LMW adiponectin의 상승 정도가 상대적으로 더 높았다. 체중 감량 시 HMW adiponectin의 백분율의 변화는 일정하지 않기 때문에 HMW adiponectin 혈청치 자체보다 백분율의 변화가 더 중요한 의미를 가진다고 판단되며, 이는 체중 감량 후의 비만인의 대사 상태 변화에 MMW 혹은 LMW adiponectin도 중요한 역할을 할 개연성을 보여준다.

## 참고문헌

1. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillon P, Rodriguez-Artalejo F. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. *Eur J Clin Nutr* 2003 Feb;57(2):201-208.
2. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999 Oct 7;341(15):1097-1105.
3. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *Jama* 2005 Apr 20;293(15):1861-1867.
4. Stevens J, Nowicki EM. Body mass index and mortality in asian populations: implications for obesity cut-points. *Nutr Rev* 2003 Mar;61(3):104-107.
5. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983 May;67(5):968-977.
6. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990 Mar 29;322(13):882-889.
7. Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY

- study. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002 Mar-Apr;21(2):213-237.
8. Williams IL, Wheatcroft SB, Shah AM, Kearney MT. Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: mechanisms of reduced nitric oxide bioavailability in obese humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002 Jun;26(6):754-764.
  9. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001 Dec;108(12):1875-1881.
  10. Stefan N, Stumvoll M, Vozarova B, Weyer C, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Plasma adiponectin and endogenous glucose production in humans. *Diabetes care* 2003 Dec;26(12):3315-3319.
  11. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002 Nov;8(11):1288-1295.
  12. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Tanaka S, Matsuzawa Y, et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes care* 2003 Jun;26(6):1745-1751.
  13. Matsubara M, Namioka K, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with low-grade C-reactive protein elevation. *Eur J Endocrinol* 2003 Jun;148(6):657-662.



14. Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochemical and biophysical research communications* 2004 Mar 5;315(2):264-271.
15. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003 Sep;42(3):231-234.
16. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002 Nov 26;106(22):2767-2770.
17. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000 Sep 12;102(11):1296-1301.
18. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003 Apr;52(4):942-947.
19. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003 Feb 11;107(5):671-674.

20. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003 Mar 14;278(11):9073-9085.
21. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003 Oct 10;278(41):40352-40363.
22. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004 Mar 26;279(13):12152-12162.
23. Fisher FF, Trujillo ME, Hanif W, Barnett AH, McTernan PG, Scherer PE, et al. Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. *Diabetologia* 2005 Jun;48(6):1084-1087.
24. 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 Aug;86(8):3815-3819.
25. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M,

- Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *Jama* 2003 Apr 9;289(14):1799-1804.
26. Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, Al Daghri N, Field A, Hanif W, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004 Apr;53(4):430-434.
  27. WHO Regional Office for the Western Pacific/International Association for the Study of Obesity/International Obesity Task Force. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Melbourne: Health Communications Australia; 2000.
  28. WHO Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health: South-East Asia Regional Consultation meeting report. New Delhi, India; 2003.
  29. Brownell KD. The LEARN program for weight management. 10th ed. Dallas, TX: American Health Publishing Co.; 2004.
  30. National Heart Lung and Blood Institute Obesity Education Initiative. The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services; Public Health Service; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; 2000.
  31. Borkan GA, Gerzof SG, Robbins AH, Hulst DE, Silbert CK,

- Silbert JE. Assessment of abdominal fat content by computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1982 Jul;36(1):172-177.
32. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 Apr 2;257(1):79-83.
33. Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, et al. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes care* 2006 Jun;29(6):1357-1362.
34. Tonelli J, Li W, Kishore P, Pajvani UB, Kwon E, Weaver C, et al. Mechanisms of early insulin-sensitizing effects of thiazolidinediones in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004 Jun;53(6):1621-1629.
35. Hammarstedt A, Sopasakis VR, Gogg S, Jansson PA, Smith U. Improved insulin sensitivity and adipose tissue dysregulation after short-term treatment with pioglitazone in non-diabetic, insulin-resistant subjects. *Diabetologia* 2005 Jan;48(1):96-104.
36. Bobbert T, Rochlitz H, Wegewitz U, Akpulat S, Mai K, Weickert MO, et al. Changes of adiponectin oligomer composition by moderate weight reduction. *Diabetes* 2005 Sep;54(9):2712-2719.
37. Swarbrick MM, Austrheim-Smith IT, Stanhope KL, Van Loan MD, Ali MR, Wolfe BM, et al. Circulating concentrations of

- high-molecular-weight adiponectin are increased following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetologia* 2006 Nov;49(11):2552-2558.
38. Hung YJ, Chen YC, Pei D, Kuo SW, Hsieh CH, Wu LY, et al. Sibutramine improves insulin sensitivity without alteration of serum adiponectin in obese subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005 Aug;22(8):1024-1030.
  39. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005 Nov 17;353(20):2121-2134.
  40. Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes* 2006 Jan;55(1):249-259.
  41. Roth JD, Rowland NE. Efficacy of administration of dexfenfluramine and phentermine, alone and in combination, on ingestive behavior and body weight in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1998 May;137(1):99-106.
  42. Weintraub M, Hasday JD, Mushlin AI, Lockwood DH. A double-blind clinical trial in weight control. Use of fenfluramine and phentermine alone and in combination. *Arch Intern Med* 1984 Jun;144(6):1143-1148.
  43. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005 Apr 5;142(7):532-546.
  44. Thornton-Jones ZD, Kennett GA, Benwell KR, Revell DF,

Misra A, Sellwood DM, et al. The cannabinoid CB1 receptor inverse agonist, rimonabant, modifies body weight and adiponectin function in diet-induced obese rats as a consequence of reduced food intake. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2006 Jun;84(2):353-359.

## **Abstract**

### Changes of adiponectin oligomer by moderate weight reduction using phentermine

Kyoung Kon Kim

*Department of Medicine*  
*The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Hee-Cheol Kang)

Adiponectin exists in circulation not as a single form but as a series of multimers. However the mechanism of adiponectin multimerization is not fully understood. Although weight reduction is known to increase serum adiponectin levels, few studies have investigated changes in adiponectin multimerization after weight reduction. The object of this study was to determine the effect of short-term moderate weight reduction by phentermine on abdominal fat and on adiponectin oligomer, and the nature of the interplay between adiponectin oligomer, abdominal fat, and cardiovascular risk related factors. This study was a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 14 week treatment period including a 2-week single-blind placebo run-in period. A

total of 68 (13 men and 55 women) obese people (age $\geq$ 20, BMI $\geq$ 25kg/m<sup>2</sup>) without co-morbidities except hypertension and dyslipidemia, participated in a weight reduction course based on phentermine HCl 37.5 mg daily. A greater mean reduction of body weight was observed for phentermine-treated subjects ( $-7.2 \pm 2.7$  kg) than for placebo group subjects ( $-1.9 \pm 2.7$  kg), and in the phentermine group, there was a greater mean reduction of total (p = 0.029) and subcutaneous abdominal fat (p = 0.008) over the treatment period. However, differences in visceral fat decrease were not significant between the two groups. Levels of total adiponectin (phentermine group,  $7.19 \pm 4.85$  to  $9.28 \pm 5.10$   $\mu$ g/mL; placebo group,  $7.16 \pm 3.39$  to  $9.04 \pm 3.81$   $\mu$ g/mL) and high molecular weight (HMW) adiponectin (phentermine group,  $5.80 \pm 5.18$  to  $6.77 \pm 5.16$   $\mu$ g/mL; placebo group,  $5.58 \pm 3.48$  to  $6.54 \pm 4.09$   $\mu$ g/mL) increased significantly. However, HMW adiponectin in percent showed a tendency to decrease with treatment in both groups (phentermine group,  $71.21 \pm 21.45$  to  $65.92 \pm 20.60\%$ ; placebo group,  $71.88 \pm 16.81$  to  $66.69 \pm 16.88\%$ ). Total and HMW adiponectin levels showed a strong positive correlation before (r = 0.974) and after (r = 0.974) treatment. No statistically significant correlation was observed between the variance( $\Delta$ ) of adipose tissue in weight reduction and the variance( $\Delta$ ) of adiponectin. The positive correlation between HDL and adiponectin (total, HMW and HMW adiponectin in percent) and the negative correlation between triglycerides and adiponectin remained after weight reduction. In



conclusion, although total and HMW adiponectin levels increased during weight reduction achieved using phentermine, these increased adiponectin levels were not significantly higher than those observed in the placebo group. The findings show that absolute HMW adiponectin level is not an important indicator and that it can be predicted from total adiponectin level in the course of weight reduction treatment.

---

Key Words : human, adiponectin, adiponectin oligomer, phentermine, placebo