비만치료중재의 성공적인 체중감량 예측 생물표지자

이상엽*

양산부산대학교병원 가정의학과클리닉 및 의생명융합연구소, 부산대학교 의학전문대학원 의학교육학교실

Early Biomarkers Predicting Successful Weight Loss after Anti-obesity Intervention

Sang Yeoup Lee*

Family Medicine Clinic and Research Institute of Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital; Department of Medical Education, Pusan National University Medical School, Yangsan, Korea

Weight loss of as little as 5-10% can result in improvement in cardiovascular and metabolic risks associated with obesity. Despite use of any weight loss intervention, whether pharmacological or non-pharmacological, approximately 50% of obese patients achieve a modest weight loss of 5% of initial body weight. Thus, it might be useful to predict weight-loss effectiveness at the beginning of treatment for establishment of an individually tailored strategy to effectively treat obesity. This review provides an overview of emerging biomarkers as pre-treatment predictors of weight loss or weight regain after intentional weight reduction in obese patients. Results suggests that leptin, aspartate transaminase, and circadian rhythm play roles as pre-treatment predictors of weight-loss effectiveness; retinol-binding protein 4, total testosterone, and sex hormone-binding globulin as predictors of weight regain; and fasting glucose as a predictor of successful long-term weight loss after Roux-en-Y gastric bypass.

Key words: Obesity, Biomarker, Prediction, Treatment, Efficacy

서론

비만은 체중부하로 인한 합병증과 고혈압, 당뇨병, 심혈관질환 등의 대사질환을 야기한다. 또한 비만도가 증가할수록 대장암, 직장암, 간암, 담도암, 전립선암, 신장암, 갑상선암, 폐의 소세포암, 임파선암, 흑색종 등 각종 암의 발생위험이 증가한다.^{1,2} 비만은 삶의 질을 심각하게 저하시키고³, 사회경제적으로는 막대한 진료비가 비만을 치료하는 데 사용이 되고 있다. 이 때문에 지금까지 체중조절 기전의 각 단계에 관여하는 여러 약물이 개발되었으나 불행히도 예상치 못한 심각한 부작용으로 대부분 진료에 사용되지 못하고, 현재 국내에서는 올리스타, 로카세린(locaserin)만이 비만 환자에서 6개월 이상의 장기 투여가 가능하다. 이처럼 비만치료제의 개발도 난제이지만, 현재 사용되고 있는 약물조차도 그 효과는 제한적이다. 가장 최근에 시장에

출시된 로카세린을 비만환자에서 1년간 사용하였을 때 임상시험계획서에 예정된 대로(intent-to-treat) 분석하였더니 초기체중의 5% 이상과 10% 이상 감량된 비율은 각각 47.5%와 22.6%였다.⁴ 따라서 비만치료제를 사용하기 전에 혹은 사용 후 가능한 초기에 이런 제한적인 체중감량의 효과를 미리 예측할 수 있다면 불필요한 약물사용을 피할 수 있을 것이고, 비약물요법을 사용하더라도 체중감량의 성공유무를 미리 예측할 수 있는 지표가 있다면 개별적 비만치료전략 수립에 매우 유용할 것이다. 지금까지 알려진 것 중에는 자기동기, 자기효능감, 적극적 생활방식, 초기 체중, 사회적 지지 혹은 가족의 지지 등이 있다. 국내 연구로는 3% 이상 감량된 체중의 1년 이상 유지에 관한 성공을 예측하는 지표를 조사한 연구가 있는데, 비만 가족력이 있고, 나쁜 식습관을 개선하고, 규칙적으로 운동하며, 정기적으로 체중을 측정하는 경우가 감소된 체중유지의 성공을 예측하는 지표인 것으로 나

Corresponding author Sang Yeoup Lee <http://orcid.org/0000-0002-3585-9910>
 Family Medicine Clinic, Pusan National University Yangsan Hospital and Department of Medical Education, Pusan National University School of Medicine, 20 geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea
 Tel +82-10-9134-5959 Fax +82-51-510-8125 E-mail saylee@pnu.edu

Copyright © 2016 Korean Society for the Study of Obesity

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

타났다.⁵ 본 종설에서는 생물표지자(biomaker)를 중심으로 체중감량의 초기성공, 재증가 방지 및 장기 성공에 대한 예측능력을 고찰해 보고자 한다.

1. 비만치료제의 지속효과 예측지표

대한비만학회 비만치료지침에 의하면 어떠한 약제를 사용하였든 지 3개월 내에 5-10%의 체중 감량이 없거나 동반질환의 개선 효과가 보이지 않으면 더 이상 같은 약제를 지속하여서는 안 되고 약제 변경을 고려하여야 한다고 되어 있다.⁶ 미국비만학회 치료지침에서도 마찬가지로 최대용량의 비만치료제 사용 후 12주가 지나서도 5% 이상의 체중감량이 없다면 약물중단을 고려해야 한다고 되어 있다.⁷ 하지만 이는 약물사용 전에 체중변화를 미리 예측하기보다는 일단 사용 후에 더 이상 지속적으로 약물을 사용할지 유무에 대한 판단에 유용하다는 것이다.

2. 체중감량 시도 전의 성공적인 체중감량 예측지표(Table 1)

1) 칼로리 제한으로 인한 체중감량의 생물표지자

아디포넥틴은 지방세포에서 분비되는 호르몬으로 죽상경화를 막고 인슐린감수성을 높여주는 역할을 지닌다. 비만과는 역의 상관성을 가진다. 대체로 60-65%의 칼로리 제한에 의한 10% 이상의 체중감소와 아디포넥틴의 변화를 분석한 결과 칼로리 제한 후 3개월째 아디포넥틴 농도가 최고로 증가한 후 다시 감소하는 양상을 보이는 경우가 있었지만, 연구마다 일치된 결과를 보이지는 않았다. 당연히 칼로리 제한 후 10% 미만의 체중감소로는 아디포넥틴 분비에 아무런 영향을 미치지 않았다. 반면에 용량 의존적이지는 않지만 렵틴은 칼로리 제한 후 체중이 10% 이상 감량될 때는 약 절반으로, 체중이 5-10% 감량될 때는 약 30% 감소하였고, 체중감량이 5% 미만일 때는 아디포넥틴과 마찬가지로 렵틴 분비에 뚜렷한 영향을 나타내지 못했다. 나머지 레지스틴, 인터루킨 6, 인터루킨 8, 단핵구화학주성단백 1 및 레티놀결합단백 4는 칼로리 제한에 의한 체중감량 정도에 따른 영향이 불분명하였다.⁸

2) 체중감량 예측지표로서의 일주기 리듬

평균 체질량지수 30 kg/m²인 85명의 비만 여성이 21주간의 체중감

량 프로그램에서 주당 460 g, 총 평균 10%의 체중이 감소하였다. 손목 체온계와 활동량측정기를 이용하여 일주기 리듬을 함께 평가했다. 초기체중을 기준으로 감량된 체중에 따라 15% 이상(평균 22%)인 경우는 고 반응군, 단지 약 1% (평균 -0.8%)일 때는 저 반응군으로 나누었다. 고 반응군의 일주기 리듬은 진폭이 크고, 규칙적이고, 단절이 작았는데, 건강한 일주기 리듬의 전형적인 형태였다. 반면, 저 반응군의 일주기 리듬은 진폭이 낮았는데, 이는 흥미롭게도 고령과 알츠하이머 치매에서 관찰되는 것과 같은 양상이었다. 또한 일주기 리듬의 진폭이 크고(high amplitude), 분절이 작은(low fragmentation) 경우가 더 많은 체중감량과 중재의 효과 모두를 잘 예측하였다. 비만치료 이전에 일주기 리듬이 건강하다면 체중감량의 중재 효과가 크고, 실제 체중감량이 잘될 것으로 예측할 수 있음을 시사한다.⁹

3) 생활요법에 의한 체중감량의 예측인자

약물을 사용하지 않고 생활요법으로 체중감량프로그램에 참여한, 평균 43세, 평균 체질량지수 39 kg/m²인 268명의 비만환자의 의무기록지를 후향적으로 분석한 연구에 따르면, 6개월까지 참여한 비율은 남자는 36%, 여자는 23%였다. 이 중 절반에서 초기체중의 5% 이상 감소하였고, 나머지 절반은 감소하지 않아 각각 성공군과 실패군으로 대분하였다. 전자가 고밀도지단백 콜레스테롤을 제외하고는 후자에 비해 이완기혈압, 제지방량, 근육량, 총수분량, 아스파르테이트전이효소, 알라닌전이효소 및 감마글루타미르전이효소 수치가 더 높았다. 다변량분석에서는 치료 전 아스파르테이트전이효소만이 성공적인 체중감량의 예측인자였다. 이는 아스파르테이트전이효소가 비특이적인 효소로서 간 이외에도 근육 상태를 반영하므로¹⁰, 비약물요법에 의한 체중감량의 예측인자를 평가한 또 다른 연구¹¹에서 근육량이 많을수록 6개월째 초기체중의 5% 이상의 체중감량 성공률이 높았다는 것과 연계하여 아스파르테이트전이효소가 근육량을 시사하는 것으로 추정한다.

3. 체중감량 후 체중 재증가의 예측 생물표지자(Table 2)

체중감량도 어렵지만, 어렵사리 감량된 체중은 쉽사리 다시 증가한다. 최근 대한비만학회지를 통해 장기적 체중감소 후 유지와 관련된 인자를 잘 정리한 종설이 있으나 본 종설과 같이 생물표지자에 초

Table 1. Biomarkers as pre-treatment predictors of weight-loss effectiveness

Outcome	Measured biomarkers	Predictable biomarkers	Reference
Diet-induced weight loss	Adiponectin, leptin, resistin, IL-6, IL-8, monocyte chemoattractant protein-1, retinol binding protein 4	Leptin	8
Dietary/behavioural program-induced weight loss after 21 weeks	Circadian rhythmicity	Circadian rhythmicity	9
Non-pharmacological lifestyle change program-induced weight loss after 6 months	Diastolic blood pressure, lean body mass, muscle mass, total water amount, HDL-cholesterol, aspartate transaminase, alanine transaminase, gamma-glutamyl transferase	Aspartate transaminase	10

Table 2. Biomarker as predictors of weight regain

Outcome	Measured biomarkers	Predictable biomarkers	Reference
Regained weight during the 6-month follow-up period after weight loss	Leptin, adiponectin, retinol-binding protein 4, luteinizing hormone, prolactin, progesterone, total testosterone, free testosterone, sex hormone-binding globulin	Retinol-binding protein 4, total testosterone, sex hormone-binding globulin	13
Weight regain following weight loss	Leptin, ghrelin, insulin	None	14

Table 3. Biomarkers as a predictor of successful long-term weight loss after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB)

Outcome	Measured biomarkers	Predictable biomarkers	Reference
Weight loss 12 months after RYGB	Fasting glucose	Fasting glucose	15
Weight loss 2, 6 years after RYGB	Leptin, insulin, ghrelin	None	16

점을 맞춘 것이 아니었다.¹² 저열량식을 통해 체중을 감량한 이후 자유로운 체중유지식으로 변경한 24명의 남자에서 6개월간의 추적 관찰 기간에 체중의 변화와 렙틴, 아디포넥틴, 레티놀결합단백 4, 황체호르몬, 프로락틴, 프로게스테론, 총테스토스테론, 유리 테스토스테론, 성호르몬결합글로불린을 측정하였다. 분석한 결과 레티놀결합단백 4가 높고, 총테스토스테론과 성호르몬결합글로불린이 낮은 경우가 체중 재증가의 예측인자였다. 레티놀결합단백 4의 전달 레티놀은 지방생성에 관여하는 유전자 전사를 조절하는 과산화소체 증식 활성화 수용체와 공조하는 레티노이드 X 수용체의 리간드 전구체이다. 따라서 레티놀결합단백 4 농도가 높다는 것은 지방을 생성하는 경향이 높다는 것이고, 결국 체중 재증가를 유도한다는 의미일 수 있다.¹³ 반면에 1995년부터 2011년까지의 문헌고찰을 통해 렙틴, 그렐린 및 인슐린 민감도가 의도적인 체중감량 이후의 체중 재증가에 대한 예측표지자로서의 가능성이 있는지를 평가한 12개의 연구결과를 살펴본 논문에서는 일치된 결과를 보이지 않고 있어 렙틴, 그렐린 및 인슐린 민감도 모두 체중 재증가를 예측할 수 있는 근거가 없어 보인다.¹⁴

4. 루와이 위장 우회술(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB)

이후 장기간의 체중감량 예측지표

RYGB를 시행받은 163명의 환자(평균 나이 38세)의 수술 전 체질량지수가 46 kg/m²에서 12개월 후 30 kg/m²로 초기체중의 35%가 감량되었다. 특히 수술 전 공복 혈당이 높았던 환자의 12개월째 체중감량이 더 작았다. 다변량 로지스틱회귀분석에서도 당뇨병 치료제를 복용하지 않으면서 초기 체질량지수가 크고 초기 포도당 공복농도가 높은 경우가 RYGB 이후 12개월째 수술 전 체중의 35% 이상의 체중감량에 실패할 예측 능력이 있는 것으로 나타났다. 이는 고혈당이 인슐린의 지방생성 촉진과 지방분해 억제작용으로 인해 고인슐린혈증을 유도하여 체중감량을 저해하는 것으로 추정된다.¹⁵ 평균 체질량지수 50 kg/m² 이상인 76명의 고도비만에서 렙틴, 인슐린 및 그렐린이 RYGB 이후 1년, 2년 및 6년 후 체중감량을 예측할 수 있는지를 평가하는 장기 추적연구에서는 생물표지자뿐 아니라 연령, 체질량지수 등 비생

물표지자도 예측 능력이 없는 것으로 나타났다(Table 3).¹⁶

5. 휴식에너지소비량의 예측지표

휴식에너지소비량의 변화는 체중감량 및 체중 재증가의 요인 중 하나이다. 체질량지수 32 kg/m²인 93명의 비만한 폐경여성이 6개월간 식이요법만 시행하거나 혹은 식이요법에 저항운동요법을 병행하였다. 체중감량을 시도하는 동안 렙틴과 펩티드가 휴식 에너지소비량의 변화를 얼마나 예측하는 지를 평가하였다. 렙틴의 변화가 휴식 에너지소비량의 변화를 부분적으로는 설명할 수는 있었으나, 아쉽게도 렙틴과 펩티드 YY가 중재 이후 계산된 휴식 에너지소비량과 실제 측정된 휴식에너지소비량 간의 차이를 예측하지는 못했다.¹⁷

결론

현재 비만치료제의 장기사용의 효과를 미리 예측하는 지표로서 3개월째의 체중이 초기체중의 5% 이상 감량했느냐 유무를 활용하고 있으나, 이것이 비만치료제를 사용하기 전에 미리 알 수 있는 지표로서는 한계를 지닌다. 앞서 살펴본 체중변화에 대한 생물표지자의 예측 가능성에 관한 연구에 의하면, 렙틴, 아스파르테이트전이효소, 일주기리듬 및 근육량이 성공적인 체중감량의 예측지표로서의 가능성을 보였다. 의도적 체중감량 후 체중 재증가의 예측지표로는 레티놀결합단백 4, 총테스토스테론 및 성호르몬결합글로불린은 가능성이 있으나, 렙틴, 그렐린, 인슐린은 예측하지 못했다. RYGB 후 장기간의 체중감량 예측지표로는 공복혈당은 가능성이 있으나 그렐린은 예측하지 못하는 것으로 나타났다. 휴식에너지소비량의 예측지표로서 렙틴과 펩티드 YY의 역할도 없는 것으로 나타났다. 하지만, 기존 연구들이 전향적인 연구보다는 후향적 연구가 많았고, 일부 생물표지자의 체중감량 예측능력을 평가하였으나 생물표지자들 간의 밀접한 상호작용을 고려한 생물표지자들의 조합 또는 비율까지 활용한 연구는 거의 없었다. 이처럼 비만치료제 초기의 체중감량의 성공유무, 체중감량 이후의 체중 재증가 방지의 성공유무를 예측할 수 있는 생물

표지자들의 탐색연구는 아직 활발히 수행되고 있지 않고 있다. 보다 많은 비만연구자들이 이러한 주제에 관심을 가지고 어서 속히 임상에 편리하게 적용할 수 있는 결과를 도출하였으면 한다. 약물요법 또는 비약물요법을 시행하는 비만환자에서 비만치료 전의 행동학적 지표, 신체계측 지표, 생물표지자 지표, 대사적 지표 등의 포괄적인 지표 측정값과 초기 변화량을 활용하여 비만치료제 사용 후 초기의 체중 변화 예측능력을 탐색하기 위한 전향적 연구를 모색할 필요가 있을 것이다.

요 약

5-10%의 체중감량으로도 비만과 관련된 대사지표가 의미 있게 개선된다. 그러나 약물요법이든, 비약물요법이든 혹은 병행을 하더라도 5% 이상의 체중감량 성공률은 아쉽게도 절반 정도이다. 따라서 효과적인 비만치료 전략의 수립을 위해서는 중재를 통한 성공적 체중감량에 이르는 환자를 조기에 예측하는 것이 필요하다. 비만치료를 시작하기 전에 체중감량이 성공할지 혹은 체중감량 후에 체중 다시 증가하지는 않을지를 미리 예측하기 위한 생물표지자의 가능성을 탐색한 문헌을 고찰해보았다. 비만치료 시작 전의 성공적인 체중감량 예측지표로는 렙틴, 아스파르테이트전이효소 및 일주기리듬이, 체중 재증가의 예측지표로는 레티놀결합단백 4, 총테스토스테론 및 성호르몬결합글로불린이, RYGB 이후의 장기간의 체중감량 예측지표로는 공복 혈당이 가능성이 있는 것으로 나타났다.

중심단어: 비만, 생물표지자, 예측, 치료, 효과

Conflicts of Interest

No conflict of interest to be declared.

Acknowledgments

This study was supported by a 2-year Research Grant of Pusan National University.

References

- Oh SW, Yoon YS, Shin SA. Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4742-54.
- Song YM, Sung J, Ha M. Obesity and risk of cancer in postmenopausal Korean women. *J Clin Oncol* 2008;26:3395-402.
- Han JH, Park HS, Shin CI, Chang HM, Yun KE, Cho SH, et al. Metabolic syndrome and quality of life (QOL) using generalised and obesity-specific QOL scales. *Int J Clin Pract* 2009;63:735-41.
- Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245-56.
- Lee JH, Han JS, Lee JA, Park HS. Predictors of long-term maintenance of weight loss in obese patients. *Korean J Fam Pract* 2014;4:216-26.
- Kim MK, Lee WY, Kang JH, Kang JH, Kim BT, Kim SM, et al. 2014 clinical practice guidelines for overweight and obesity in Korea. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2014;29:405-9.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014;129(Suppl 2):S102-38.
- Klempel MC, Varady KA. Reliability of leptin, but not adiponectin, as a biomarker for diet-induced weight loss in humans. *Nutr Rev* 2011;69:145-54.
- Bandín C, Martinez-Nicolas A, Ordovás JM, Madrid JA, Garaulet M. Circadian rhythmicity as a predictor of weight-loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:1083-8.
- Cresci B, Pala L, Poggiali R, Guarnieri C, Mannucci E, Bigiarini M, et al. False and true pre-treatment predictors of weight loss in obese patients starting a program for lifestyle change. *Eat Weight Disord* 2014;19:489-94.
- Cresci B, Castellini G, Pala L, Bigiarini M, Romoli E, Poggiali R, et al. Fit and motivated: outcome predictors in patients starting a program for lifestyle change. *Obes Facts* 2013;6:279-87.
- Lee K. Long-term weight loss maintenance. *Korean J Obes* 2015;24:179-83.
- Wang P, Menheere PP, Astrup A, Andersen MR, van Baak MA, Larsen TM, et al. Metabolic syndrome, circulating RBP4, testosterone, and SHBG predict weight regain at 6 months after weight loss in men. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:1997-2006.
- Strohacker K, McCaffery JM, MacLean PS, Wing RR. Adaptations of leptin, ghrelin or insulin during weight loss as predictors of weight regain: a review of current literature. *Int J Obes (Lond)*

- 2014;38:388-96.
15. Faria G, Preto J, Almeida AB, Guimarães JT, Calhau C, Taveira-Gomes A. Fasting glycemia: a good predictor of weight loss after RYGB. *Surg Obes Relat Dis* 2014;10:419-24.
16. Pellitero S, Pérez-Romero N, Martínez E, Granada ML, Moreno P, Balibrea JM, et al. Baseline circulating ghrelin does not predict weight regain neither maintenance of weight loss after gastric bypass at long term. *Am J Surg* 2015;210:340-4.
17. McNeil J, Schwartz A, Rabasa-Lhoret R, Lavoie JM, Brochu M, Doucet É. Changes in leptin and peptide YY do not explain the greater-than-predicted decreases in resting energy expenditure after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E443-52.