비만 환자에서 비만관련 유전자 다형성에 따른 체중감량차이 -지방흡수억제제를 복용한 환자를 대상으로-

계명의대 가정의학교실, 계명의대 내과학교실[1], 영남의대 가정의학교실[2], 대구 곽병원 가정의학과[3]

서영성 · 김대현 · 이인규[1] · 이근미[2] · 김영훈[3]

Effect of Variants of the β-3 Adrenergic Receptor and the Leptin Receptor Gene on Weight Loss -In Cases of Subjects with Orlistat for Weight Reduction-

Young-Sung Suh, Dae-Hyun Kim, In-Kyu Lee[1], Keun-Mi Lee[2], Young-Hoon Kim[3]

Department of Family Medicine, Keimyung University School of Medicine,
Division of Endocrinology and Metabolic disorders, Department of Internal Medicine,
Keimyung University School of Medicine[1],
Department of Family Medicine, Yeungnam University College of Medicine[2],
Department of Family Medicine, Daegu Kwak's Hospital[3]

요 약

연구배경: 지금까지 유전자 이상과 비만의 관계에 대한 연구는 대부분 단면연구이며 결과 또한 서로 상반된 경우가 많았다. 그러므로 이들 유전자가 비만에 미치는 영향을 보기 위해서 단면연구보다 장기적인 연구가 더 적절하다. 본 연구의 목적은 체중조절을 목적으로 인정된 약물 중 식욕, 대사율 증가 및 지방분해에 직접 관여하지 않는 orlistat를 복용하는 비만환자에서 식욕에 관여하는 leptin 수용체 유전자와 지방의 분해와 기초대사량 증가에 관여하는 베타-3 아드레날린 수용체 유전자의 다형성에 따른 체중감량의 차이에 대하여 알아보고자 하였다.

방법: 대상군은 2001년 10월부터 2002년 8월까지 대구시내 3개 병원에 비만치료를 목적으로 내원한 환자 중 BMI 27 kg/m^2 이상인 18~65세 남녀로 orlistat를 복용한 환자 81명이었다. 이들은 매 방문시마다 신체계측하였고 2주마다 저열량 식사교육을 실시하였다. 유전자 분석은 베타-3 아드레날린 수용체 Trp64Arg 다형성과 렙틴수용체 Gln223Arg 다형성을 보았고 분석결과에 따라 두 군으로 나누었다.

결과: 1. Orlistat를 12주 복용한 결과 체중, 허리둘레 및 BMI는 각각 4.1±0.4 kg, 4.6±0.5 cm, 1.7±0.3 kg/m^2 감소하였다.

2. 렙틴유전자 다형성에 따라 정상 동형접합체 및 이형접합체군과 변이 동형접합체군 간의 체중, 허리둘레, 및 BMI 감소정도는 12주 후 체중이 변이 동형접합체에서 더 많이 감소하였으나 통계적인 차이는

교신저자: 서영성, 대구시 중구 동산동 194, 동산의료원 가정의학과
Tel: 053)250-7263, E-mail: ysseo@dsmc.or.kr

없었다. 베타-3 아드레날린 수용체 유전자 다형성에 따라 정상동형접합체군과 이형접합체군 및 변이 동형접합체군 간의 체중 허리둘레 BMI 감소 정도는 12주 후 이형 및 변이동형접합체 군에서 더 많이 감소하였으나 현저한 차이는 없었다.

3. Orlistat를 12주 동안 복용한 56명 중 5% 이상 체중 감소한 환자는 렙틴수용체 유전자 다형성에 따른 변이 동형접합체군이 60.0%로 타 군의 38.1%에 비해 높았으나 통계학적인 차이는 없었다. 또한 베타수용체 유전자에 따른 체중감소율의 비교 결과 이형 및 변이 동형접합체군에서 5%이상 체중 감소한 환자율는 57.7%로 정상동형접합체군의 46.7%에 비해 높았으나 통계학적인 차이는 없었다.

결론: 한국인을 대상으로 시행된 본 연구 결과 렙틴수용체 유전자 및 베타-3 아드레날린 수용체 유전자의 다형성은 체중감소 치료에 미치는 영향이 적을 것으로 생각된다.

중심단어: 렙틴수용체 유전자, 베타-3아드레날린 수용체, orlistat, 체중감량

서 론

비만은 소비 에너지량, 섭취한 음식영양소의 구성, 에너지 섭취량 및 신체활동 등의 상호작용으로 발생하며 각각의 요소들은 유전자의 영향을 받기도 한다[1]. 현재까지 알려진 비만관련 유전자나 염색체 부위는 약 200가지 이상으로[2], 이들 유전자들의 이상이 비만증의 발병과 관련이 많으리라 생각되며, 이 중 음식의 섭취, 에너지 소비 및 지방대사 장애를 일으키는 유전자 이상에 대한 연구가 활발하다.

베타-3 아드레날린 수용체는 지방세포에서 지방분해나 열발생에 깊숙히 관여하며 설치류에서 갈색지방에 많고 사람에서 복부지방에 많이 분포한다[3]. 사람에서 베타-3 아드레날린 수용체 유전자 다형성은 핀란드인, 피마인디언 및 코커서스인 등에서 기초대사율의 감소, 내장지방의 증가, 체중 증가 및 인슐린저항성과 관련된다고 알려져 있다[4~7]. 렙틴은 지방세포에서 분비되며 시상하부에 있는 렙틴수용체와 결합하여 작용하므로 식욕조절기전에 관여하는 것으로 알려져 있다[8]. 렙틴이나 렙틴수용체의 이상은 비만과 관련되나[9~12] 비만의 흔한 원인은 아니다[13].

지금까지 유전자 이상과 비만의 관계에 대한 연구는 대부분 단면 연구이며[14~16], 이중 유전자 이상의 빈도가 비교적 높은 베타-3 아드레날린 수용체 및 렙틴 수용체에 대한 단면연구 결과는 서로 상반된 결과로 보고되었다[4,5,15~17]. 그러므로 이들 유전자가 비만에 미치는 영향을 보기 위해서 단면 연구보다 장기적인 연구가 더 적절하나 몇몇 장기적인 체중감량 연구에서도 상반된 결과를 보였다[18~20].

비만환자들은 식사조절만으로 체중을 감량하고 감량한 체중을 유지하기 힘들므로 체중감량을 촉진하고 감량된 체중을 잘 유지하기 위하여 생활습관의 변화와 더불어 약물치료도 필요하다[21,22]. 현재 체중조절을 목적으로 장기 복용이 인정된 항비만약제로 sibutramine과 orlistat가 있다[23,24]. Sibutramine은 중추신경의 신경말단에서 분비된 norepinephrine과 serotonin의 재흡수를 억제하여 식욕 감소효과와 체중감소로 인한 기초대사량의 감소를 완화시키는 두가지 작용으로 체중감량효과를 나타낸다[25]. Orlistat는 기초대사량 증가나 식욕의 감소없이 장내에서 음식으로 섭취된 지방을 분해시켜 장으로 흡수되게하는 지방분해효소(lipase)의 작용을 억제하여 체중감량효과를 나타내며 섭취한 지방의 30%를 배설시킨다[23~27].

따라서 본 연구의 목적은 체중조절을 목적으로 인정된 약물 중 소장내에서 지방성분의 흡수만을 선택적으로 방해하면서 식욕, 대사율 증가 및 지방분해에 직접 관여하지 않는 orlistat를 복용하는 비만환자에서 식욕에 관여하는 leptin 수용체 유전자와 지방의 분해와 기초대사량 증가에 관여하는 베타-3 아드레날린 수용체 유전자의 다형성에 따른 비만환자의 체중감량의 차이에 대하여 알아보았다.

방 법

1. 연구대상

대상군은 2001년 10월부터 2002년 8월까지 동산의료원 내분비내과, 비만클리닉 및 건강증진센타와 영남대비만클리닉, 대구곽병원 비만클리닉을 방문한 환자 중 BMI 27 kg/m^2 이상이고 체중 감량 및 체중 증감질환이 없는 18~65세 남녀로서 하루 2회 이상 orlistat 120 mg을 복용한 환자 102명 중 4주 이상 복용한 81명이었다. 연구대상에서 제외되는 기준은 최근 3개월 내 3 kg이상의 체중감량이 동반된 질환을 가지는 환자(조절되지 않은 당뇨), 조절되지 않는 고혈압, 수술 후 장유착력, 악성 종양력, 만성적인 약물치료를 필요로 하는 신경정신과적 문제, 주정중독, 임신 및 수유부, 호르몬 치료받는 폐경기 여성 등이다.

2. 신체계측

신체계측은 본 연구의 목적과 취지를 이해한 연구보조자로 하여금 매 방문시마다 체중과 허리둘레를 측정하였다. 허리둘레는 줄자를 이용하여 기립자세에서 호기 후 장골능과 늑골사이의 가장 짧은 둘레를 측정하였다.

3. 식사조절 및 신체활동에 대한 교육

식사조절은 모든 대상군에게 저열량 식사(500 cal 감량식)에 대한 교육을 연구자가 직접 연구 시작 전과 6주후에 교육하고, 2주, 4주, 8주 및 10주에는 식사조절에 대한 내용이 담긴 인쇄물을 읽어보도록 하였다. 음주는 150 g/주 미만으로 제한하였다. 신체활동은 연구기간동안 연구기간 전 활동량을 유지하도록 하였다.

4. 유전자 분석

모든 대상군에서 10 mL 말초 혈액을 채혈하여 페놀-크로르포름 기법을 사용하여 단핵구내의 DNA를 Protocol에 따라 분리하였다[28]. 베타-3 아드레날린 수용체 유전자의 64번 아미노산에 대응하는 뉴클레오타이드가 포함되는 부위가 증폭되도록 primer 제작하였고, Sense primer의 sequence는 5'-CC AGTGGGC TGCCAGGGG-3', antisense primer의 sequence는 5'-GCCAGTGGCGCCCAACGG-3'로 하였다[4]. 렙틴 수용체 유전자 코돈 223을 포함하는 DNA의 증폭을 위해 Sense primer 5'-TCCTCTTTAAAAGCCTATCC AGTATTT-3', Antisense primer 5'-AGCTAGCAAATA TTTTTGTAAGCAAT-3'로 하였다[29]. Omni Gene (Hybaid Limited., U.K)을 이용하여 DNA 증폭을 한 후 PCR 생성물 5 μL를 베타-3 아드레날린 수용체 Trp64Arg 확인을 위해 MvaI, 렙틴 수용체 Gln223Arg 확인을 위해 Msp I를 각각 반응시킨 후 각각 2% 및 1% 한천 겔을 이용하여 100V에서 20분 동안 전기영동하고 ethidium bromide용액으로 염색하여 자외선 투사기에서 관찰하고 DNA 분절에 따라 다형성을 판정하였다.

5. 통계분석

대상군에서 각 유전자 다형성의 빈도를 조사하고 유전자 다형성에 따른 체중 및 비만관련 변수들의 변화정도를 paired t-test 및 unpaired t-test로 검증하였다. 체중, 허리둘레 및 BMI 차이는 Orlistat를 12주 모두 복용한 환자뿐만(completers) 아니라 4주 이상 복용한 환자(LOCF)도 포함하여 각각 분석하였다. 모든 자료의 처리는 SPSS 11.0을 이용하고 통계학적인 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 유전자 다형성에 따른 대상군의 일반적 특징

Orlistat를 1개월 이상 복용한 환자 81명을 렙틴수용체 유전자 Gln223Arg 다형성에 대하여 분석한 결과 정상 동형 접합체(Gln/Gln)를 가진 군은 1명이었고 이형접합체(Gln/Arg)를 가진 군은 32명이었으며 변이동형접합체군(Arg/Arg)은 48명이었다. 대상군은 체중, 허리둘레 및 BMI에서 렙틴수용체 유전자 다형성에 따른 차이가 없었다.

베타-3 아드레날린 수용체 유전자 다형성에 대한 분석결과 동형접합체군(Trp/Trp)은 42명이었고 이형접합체군(Trp/Arg)은 33명이었으며 변이동형접합체군(Arg/Arg)은 6명이었다. BMI에서 정상동형접합체군이 이형 및 변이 동형 접합체군에 비해 낮았다($P<0.05$) (Table 1).

Table 1. Characteristics of Study Subjects (N=81)

	Gln223Arg Leptin receptor		Trp64Arg β3 receptor	
	Gln/Gln+Gln/Arg (N=33)	Arg/Arg (N=48)	Trp/Trp (N=42)	Trp/Arg+Arg/Arg (N=39)
Age (yrs)	40.5±14.4	39.9±14.7	40.8±13.9	39.5±15.2
Sex (male/female)	9/24	17/31	16/26	10/29
Weight (kg)	80.8±14.1	84.5±13.2	81.7±13.9	84.4±13.4
Waist circumference (cm)	95.3±10.5	96.8±8.0	95.3±10.5	97.1±10.0
Body mass index (kg/m^2)	30.4±3.8	31.0±4.0	30.3±2.8	32.8±4.6*

Data are mean±standard deviation, except sex is frequency.
*P<0.05

Table 2. Changes in Anthropometric Data according to Genotypes of Leptin Receptor Polymorphism

	Gln/Gln+Gln/Arg			Arg/Arg		
	0 week (N=33)	4 week** (N=33)	12week** (N=21)	0 week (N=48)	4 week** (N=48)	12week** (N=35)
Weight (kg)	80.8±14.1	78.8±13.7	79.8±14.7	84.5±13.2	82.6±13.6	80.4±14.7
Waist circumference (cm)	95.3±10.5	93.1±10.4	93.2±10.9	96.8±8.0	94.7±8.1	91.9±8.6
Body mass index (kg/m^2)	31.2±3.9	30.4±3.8	30.6±4.5	31.8±3.9	31.0±4.0	30.1±4.4

Data are mean±standard deviation.
Paired t-test between 0 week and 4 week or 12 week
**P<0.0001

Table 3. Changes in Anthropometric Data according to Genotypes of β3 Adrenergic Receptor Polymorphism

	Trp/Trp			Trp/Arg+Arg/Arg		
	0 week (N=42)	4 week** (N=42)	12week** (N=30)	0 week (N=39)	4 week** (N=39)	12 week** (N=26)
Weight (kg)	81.7±13.9	80.1±14.6	79.1±15.6	84.4±13.4	82.1±12.6	81.4±13.5
Waist circumference (cm)	95.3±8.1	93.2±8.3	91.2±9.0	97.1±10.0	94.9±9.9	93.7±10.0
ody mass index (kg/m^2)	30.3±2.8	29.7±3.1	29.1±3.8	32.8±4.6	31.9±4.3	31.8±4.6

Data are mean±standard deviation,
Paired t-test between 0 week and 4 week or 12 week,
**P<0.0001.

두 유전자의 다형성은 모두 Hardy-Weinberg equilibrium에 적합하였다.

2. 렙틴수용체 및 베타-3 수용체 유전자 다형성에 따른 체중변화

렙틴수용체 유전자의 동형접합체 및 이형접합체군에서 orlistat 복용전과 복용 4주 및 12주후 체중, 허리둘레 및 BMI를 비교한 결과 유의하게 감소하였으며 (P<0.0001), 변이 동형접합체군에서도 orlistat 복용전과 복용 4주 및 12주후 체중, 허리둘레 및 BMI를 비교한 결과 유의한 차이를 보였다 (P<0.0001) (Table 2).

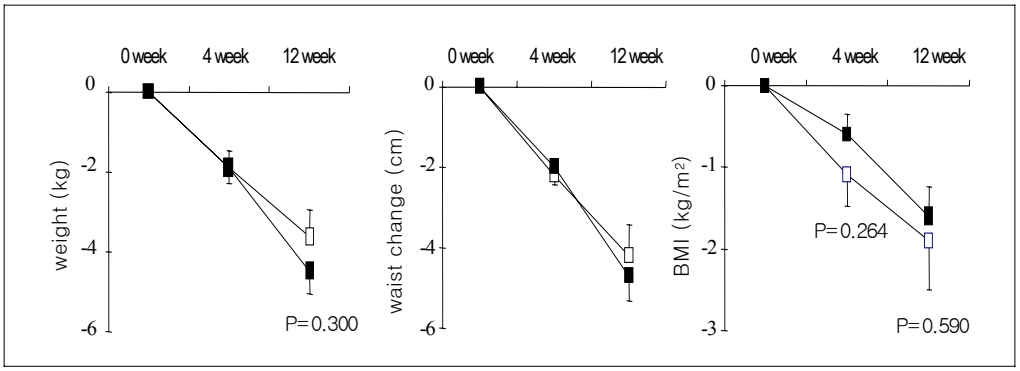

Fig. 1. Mean change (±SEM) from initial body weight(A), waist(B), and BMI(C) according to leptin receptor polymorphism during 12 week after orlistat intake. Completer subjects
(□: Gln/Gln + Gln/Arg, ■: Arg/Arg).

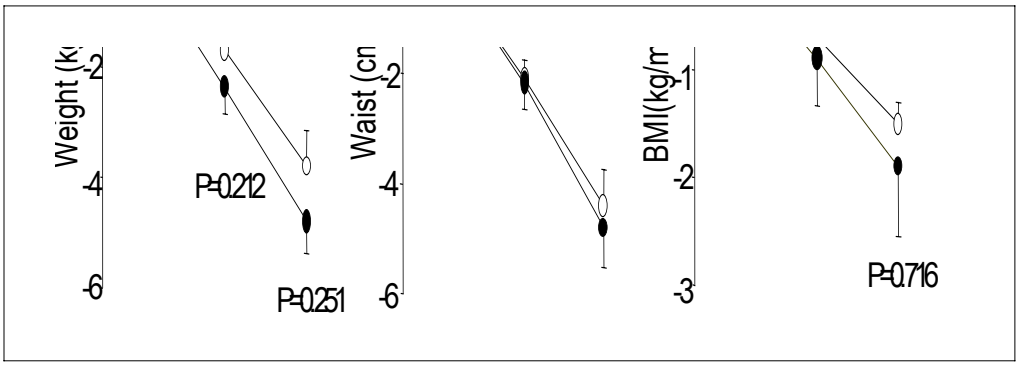

Fig. 2. Mean change (±SEM) from initial body weight(A), waist(B), and BMI(C) according to β3 adrenergic receptor polymorphism during 12 week after Orlistat intake. Completer subjects
(○: Trp/Trp, ●: Trp/Trp + Arg/Arg).

베타-3 아드레날린 수용체 유전자의 동형접합체 및 이형접합체군과 변이 접합체군에서도 orlistat복용전과 복용 4주 및 12주후 체중, 허리둘레 및 BMI를 비교한 결과 각각 유의하게 감소하였다 ($P<0.0001$) (Table 3).

3. 유전자 변이군간의 체중, 허리둘레, BMI 차이

Orlistat를 12주 복용한 결과 체중, 허리둘레 및 BMI는 각각 4.1±0.4 kg, 4.6±0.5 cm, 1.7±0.3 kg/m^2 감소하였다. 렙틴유전자 다형성 분석후 정상 동형접합체 및 이형접합체군과 변이 동형접합체군으로 나누어 체중, 허리둘레 및 BMI를 비교한 결과 유의적인 차이는 없었다 (Fig. 1).

베타-3 아드레날린 수용체 유전자 다형성 분석 결과에 따라 정상동형접합체군과 이형접합체군 및 변이 동형접합체군으로 나누어 4주 및 12주 후 군간의 체중 허리둘레 BMI 감소 정도를 비교한 결과 유의적인 차이는 없었다 (Fig. 2).

4. 유전자 변이의 차이에 따른 5 % 이상 체중감소율 비교

Orlistat를 12주 동안 복용한 56명을 유전자 다형성

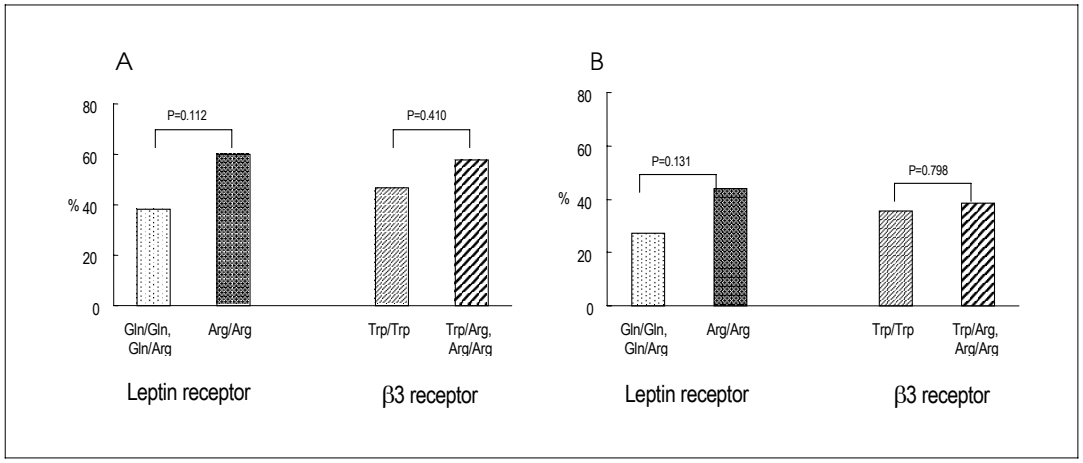

Fig. 3. Percentage of who lost ≥5% of initial body weight. Completer subjects(A), LOCF: last observation carried forward.

에 따라 분류한 후 체중감소율정도를 비교하였다. 렙틴수용체 유전자 다형성에 따라 5%이상 체중감소 환자율을 비교한 결과 변이 동형접합체군이 60.0%로 타 군의 38.1%에 비해 높았으나 통계학적인 차이는 없었다. 또한 베타수용체 유전자에 따른 체중감소율의 비교 결과 이형 및 변이 동형접합체군에서 5%이상 체중감소한 환자율는 57.7%로 정상동형접합체군의 46.7%에 비해 높았으나 통계학적인 차이는 없었다(Fig. 3A).

Orlistat를 4주 이상 복용한 81명을 대상으로 유전자 다형성에 따라 분류한 후 체중감소정도를 비교한 결과 렙틴수용체 유전자 다형성 중 변이 동형접합체군은 5%이상 체중감소 한 환자수가 43.8%로 다른 다형성군의 27.3%에 비해 많았으나 통계학적인 차이는 없었고, 베타-3 아드레날린 수용체 유전자 다형성에 따른 차이는 이형접합체군 및 변이 동형접합체군에서 38.5%로 정상 동형잡합체군의 35.7%에 비해 높았으나 현저하지는 않았다(Fig. 3B).

고 찰

본 연구는 orlistat를 복용하고 있는 환자에서 비만관련 유전자의 다형성에 따른 복용전후 체중, 허리둘레 및 BMI의 변화를 연구한 것으로 유전자에 따른 차이를 볼 수는 없었다. 체중 감량은 각 환자의 체중이 증가한 원인을 분석한 후 원인을 제거하면 쉽게 조절할 수 있으리라 생각된다. 그러나 비만의 원인은 한 두 가지 원인에 의한 것 보다 에너지 섭취 및 소비와 관련되는 여러 가지 생활습관 및 비만 관련 유전자의 상호작용의 결과이다. 비만관련유전자의 이상으로 인한 비만이라면 정상 유전자를 가진 비만환자와는 다른 치료방법을 적용해야 한다고 생각된다. 그러므로 비만 유전자의 다형성이 체중 조절에 미치는 영향에 대한 장기적인 연구는 비만 치료에서 또 다른 효과적인 치료방법을 찾는데 도움이 되리라 생각된다. 이와 같은 최근 연구로서 식욕과 기초대사량에 영향을 주는 sibutramine을 복용하는 환자에서 G 단백 베타-3 subunit(G-protein beta 3 subunit; GNB3)의 C825T 다형성에 따른 체중감소의 차이가 있었다는 보고가 있다[30].

지방조직에서 베타-3 아드레날린 수용체는 자극 신호에 따라 발열을 일으키고 지방세포내 지방을 분해시킨다[5,14]. 따라서 베타-3 아드레날린 수용체 유전자의 이상이 발생하면 지방세포내의 지방분해가 감소하여 더욱 비만해지는 것으로 추정한다[31]. 또한 베타-3 아드레날린 수용체 유전자 이상을 가진 비만환자의 경우 정상인 환자에 비해 체중 감량 치료에 대한 효과가 적

을 가능성이 많다. 그러나 몇몇 연구결과 정상 유전자를 가진 환자가 유전자 이상을 가진 환자에 비해 현저하게 체중이 감소했다는 보고는 드물었다[19,20]. 본 연구 결과에서도 연구시작 전 변이 동형접합체 및 이형접합체군이 정상 동형접합체군에 비해 현저하게 BMI가 높았으나 12주 후에는 시작전에 비해 체중 허리둘레 및 BMI가 더 많이 감소했으나 유전자에 따른 차이는 없었다. 이는 위약을 복용한 대조군이 없어 Orlistat의 효과라 보기엔 무리가 있지만 베타-3 아드레날린 수용체 및 렙틴수용체 유전자다형성에 따른 체중감소의 차이가 없음을 추정할 수 있다.

렙틴이 식욕에 미치는 기전은 체중이 증가하면 혈중 렙틴이 증가하고 렙틴이 증가하면 시상하부에서 POMC 분비가 증가하여 식욕이 감소되어 체중이 감소하는 음성되먹이기 과정으로 설명한다[32,33]. 또한 의도적 또는 비의도적으로든 체지방이 감소되면 혈중 렙틴치의 감소로 인해 식욕억제가 해제되어 어느 정도 체중감소 후 다시 식욕이 증가할 것으로 생각된다. 그러나 비만의 원인 중 렙틴수용체 이상이나 저혈중 렙틴치를 가진 비만환자의 경우는 지방세포의 증가로 인한 렙틴 합성의 증가가 음성되먹이기 과정을 통하여 식욕감소를 일으키지 못하므로 지속적으로 체중이 증가하여 비만이 되는 것으로 추정하고 있다[34]. 따라서 렙틴수용체 이상이 발생하면 혈중 렙틴치 증감에 따른 음성되먹이기 신호가 없어 체중감소후 식욕항진시스템으로 전환으로 이루어지지 않아 체중 감소가 더 현저할 것으로 추정할 수 있다. 본 연구 결과에서도 렙틴수용체 변이동형접합체군의 체중감소가 아닌 군에 비해 비록 통계학적으로 유의한 차이는 없었지만 더 많이 감소하였고 5%이상 체중이 감소한 환자의 수가 더 많았던 것으로 추정할 수 있다.

본 논문의 제한점으로 첫째, 대조군 없이 시행된 연구였다는 점이다. 실제 국내 현실에서 비만환자를 대상으로 진료하면서 위약과 비교할 수 있는 경우는 드물 것으로 생각된다. 둘째, 연구 대상군의 수가 적고 탈락자가 21명으로 20.5%였고 12주 이상 복용한 경우가 59명으로 58%였다. 셋째, 연구 기간이 12주로 단기간 이어서 비만 관련 유전자의 효과를 판단하기에 부족하다는 점이다. 그러나, 이러한 제한점에도 불구하고 국내에서 한국인을 대상으로 비만 관련 유전자의 다형성 차이에 따른 체중 감소차이를 연구했다는 점에서 의의가 높다.

본 연구 결과 렙틴수용체 유전자 및 베타-3 아드레날린 수용체 유전자의 다형성은 체중감소 치료에 미치는 영향이 적을 것으로 생각된다. 향후 6개월 이상의 장기적인 연구가 필요하다. 또한 체중감소치료에 영향을 미치는 비만 관련 유전자를 탐색 분석하여 체중감량 시작하기 전 관련 유전자에 대한 분석을 적용하여 유전자 다형성에 따라 차별화된 치료를 한다면 체중감량의 효과를 증가시키는데 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 (주) 한국 로슈의 지원으로 이루어졌음. 저자들은 본 연구를 위해 증례 환자의 유전자 분석을 시행한 이금홍 선생과 김용덕 선생께 감사드린다.

ABSTRACT

Background: From a lot of cross-sectional studies, the relationship between obesity and variants of obesity related gene is inconsistent. In addition, some longitudinal studies showed different results, too. Therefore, we investigated the response of anthropometric data to 12 weeks weight loss program in obese patients with Trp64Arg variants in the β-3 adrenergic receptor and Gln223Arg variants in the leptin receptor gene.

Method: 81 adult obese subjects with BMI >27 kg/m^2 were included for this study. They were recruited for weight management from 3 hospitals in Daegu and had taken orlistat for 4 week at least. Anthropometric measurements were weight, height, waist and hip circumference. The genotypes for both genes of study subjects were determined by protocols.

Results: Subjects lost significantly more weight, waist circumference, and BMI than those of before

study for 12 weeks (P<0.0001). Reductions in body weight, waist circumference, and BMI. There were not significantly different between Gln carriers and noncarriers of Gln223Arg variants in leptin receptor gene or Arg carriers and noncarriers of Trp64Arg variants in β-3 adrenergic receptor gene (P>0.05). During the 12 weeks of treatment, 60.1% of patients in completer with Gln noncarriers of leptin receptor lost more than 5% of their initial body weight and, however, were not significantly different than 38.1% of those in completer with Gln carriers.

Conclusion: These results suggest that the presence of Gln223Arg variants in the leptin receptor and Trp64Arg variants in the β-3 adrenergic receptor in subjects with orlistat may not be a hindrance or a help to reduce body weight.

Key Words: Leptin receptor gene, β-3 adrenergic receptor, Orlistat, Weight reduction

참 고 문 헌

1. Woods SC. Seeley RJ. Porte D Jr. Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. Science 1998;280(5368): 1378-83.
2. Chagnon YC, Rankinen T, Snyder EE, Weisnagel SJ, Perusse L, Bouchard C. The human Obesity gene map: The 2002 update. Obes Res 2003:11;313-67.
3. Giacobino JP. Beta 3-adrenoceptor: an update. Eur J Endocrinol 1995;132(4): 377-85.
4. Widen E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC. Association of a Polymorphism in the (beta)(sub 3)-Adrenergic-Receptor Gene with Features of the Insulin Resistance Syndrome in Finns. N Engl J Med 1995:333;348-351.
5. Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic- receptor gene. N Engl J Med 1995;333(6):343-7.
6. Clement K, Ruiz J, Cassard-Doulcier AM, Bouillaud F, Ricquier D, Basdevant A, et al. Additive effect of A-->G (-3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp64Arg mutation of the beta 3-adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 1996;20(12):1062-6.
7. Kawamura T, Egusa G, Okubo M, Imazu M, Yamakido M. Association of beta3- adrenergic receptor gene polymorphism with insulin resistance in Japanese-American men. Metabolism 1999;48(11):1367-70.
8. Vaisse C, Halaas JL, Horvath CM, Darnell JE Jr, Stoffel M, Friedman JM. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice. Nat Genet 1996;14(1):95-7.
9. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. Cell 1995;83(7):1263-71.
10. Chua SC Jr, Chung WK, Wu-Peng XS, Zhang Y, Liu SM, Tartaglia L, et al. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB(leptin) receptor. Science 1996;271(5251): 994-6.
11. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. Nature 1997;387 (6636):903-8.
12. 서영성, 김대현, 이인규. 한국인에서 렙틴수용체 유전자 다형성과 체지방 분포. 대한비만학회지 2001;10;181-89.
13. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the

regulation of body weight in mammals. Nature 1998;395 (6704):763-70.

14. Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, Ogihara T. Meta-analysis of the association of Trp64Arg polymorphism of beta 3-adrenergic receptor gene with body mass index. J Clin Endocrinol Metab 1998;83(7):2441-4.
15. Allison DB, Heo M, Faith MS, Pietrobelli A. Meta-analysis of the association of the Trp64 Arg polymorphism in the beta3 adrenergic receptor with body mass index. Int J Obes Relat Metab Disord 1998;22(6):559-66.
16. Heo M, Leibel RL, Boyer BB, Chung WK, Koulu M, Karvonen MK, et al. Pooling analysis of genetic data: the association of leptin receptor (LEPR) polymorphisms with variables related to human adiposity. Genetics 2001;159(3):1163-78.
17. Kadowaki H, Yasuda K, Iwamoto K, Otabe S, Shimokawa K, Silver K, et al. A mutation in the beta 3-adrenergic receptor gene is associated with obesity and hyperinsulinemia in Japanese subjects. Biochem Biophys Res Commun 1995; 215(2):555-60.
18. Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, Sakai M, Takahashi T, Kondo M. Mutation of beta 3-adrenergic-receptor gene and response to treatment of obesity. Lancet 1995;346(8987): 1433-4.
19. Tchernof A, Starling RD, Turner A, Shuldiner AR, Walston JD, Silver K, et al. Impaired capacity to lose visceral adipose tissue during weight reduction in obese postmenopausal women with the Trp64Arg beta3-adrenoceptor gene variant. Diabetes 2000;49(10):1709-13.
20. Rawson ES, Nolan A, Silver K, Shuldiner AR, Poehlman ET. No effect of the Trp64 Arg beta(3)-adrenoceptor gene variant on weight loss, body composition, or energy expenditure in obese, caucasian postmenopausal women. Metabolism 2002;51(6):801-5.
21. Hyman FN, Sempos E, Saltsman J, Glinsmann WH. Evidence for success of caloric restriction in weight loss and control. Summary of data from industry. Ann Intern Med 1993;119(7 Pt 2):681-7.
22. Goldstein DJ, Potvin JH. Long-term weight loss: the effect of pharmacologic agents. Am J Clin Nutr 1994;60(5):647-57.
23. Stafford RS, Radley DC. National trends in antiobesity medication use. Arch Intern Med 2003;163(9):1046-50.
24. Weigle DS. Pharmacological therapy of obesity: past, present, and future.: J Clin Endocrinol Metab 2003;88(6):2462-9.
25. Finer N. Sibutramine: its mode of action and efficacy. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26(Suppl. 4):S29-33.
26. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. JAMA 1999;281(3): 235-42.
27. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Noseda G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. Obes Res 2000;8(1):49-61.
28. Kunkel LM, Smith KD, Boyer SH, Borgaonkar DS, Wachtel SS, Miller OJ, et al. Analysis of human Y-chromosome-specific reiterated DNA in chromosome variants. Proc Natl Acad Sci USA 1977;74(3):1245-9.
29. Matsuoka N, Ogawa Y, Hosoda K, Matsuda J, Masuzaki H, Miyawaki T, et al. Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutations

or association of sequence variants with obesity. Diabetologia 1997;40(10):1204-10.

30. Hauner H, Meier M, Jockel KH, Frey UH, Siffert W. Prediction of successful weight reduction under sibutramine therapy through genotyping of the G-protein beta3 subunit gene (GNB3) C825T polymorphism. Pharmacogenetics 2003;13(8):453-9.
31. Arner P. Genetic variance and lipolysis regulation: implications for obesity. Ann Med 2001; 33:542-6.
32. Schwartz MW, Woods SC, Port Jr D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Nature 2000;404:661-71.
33. Wisse BE, Schwartz MW. Role of melanocortins in control of obesity. Lancet 2001;358(9285): 857-9.
34. Woods SC, Seeley RJ. Understanding the physiology of obesity: review of recent developments in obesity research. Int J Obes Relat Metab Disord 2002;26(Suppl. 4):S8- S10.