

## Sibutramine을 투여한 비만 환자에서 심박동수 변이의 단기변화

계명대학교 의과대학 가정의학교실

이건호 · 서영성 · 김대현

### Short Term Change of Heart rate variability in Obese Patients with Sibutramine

Keun Ho Lee, M.D., Young Sung Suh, M.D., Dae Hyun Kim, M.D.

*Department of Family Medicine,  
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

**Abstract :** The purpose of this study was to investigate the short term effect of sibutramine on heart rate variability (HRV) in obese subjects. 12 obese subjects were recruited from obesity clinic of Dongsan Medical Center in Daegu, Korea. They were divided two groups, which were sibutramine group (n=6) and non-sibutramine group (n=6). HRV were evaluated when subject visited clinic, baseline and 2nd week. MHR, SDNN, RMSSD, TP, VLF, LF, HF, and LF-HF ratio were used as the indices of HRV. In sibutramine group, body weight, BMI, and WHR after 2 week were significantly decreased ( $P<0.05$ ), but, all of parameters of HRV were not significantly changed. In non-sibutramine group, SDNN was significantly decreased after 2 weeks ( $P<0.05$ ), but other parameters and anthropometric data were not different. Comparisons of Differences of parameters of HRV in before and after between groups were statistically not significant. We suggest the use of sibutramine in obese subject may do not have short term adverse effect against autonomic nervous system. But, the further evaluation about effects of sibutramine against autonomic nervous system in obese subject is needed more larger sample size and long term follow up.

**Key Words :** Heart rate variability, Obesity, Sibutramine

## 서 론

비만은 에너지 대사의 불균형으로 인해 체지방의

과다한 축적, 즉 체지방량의 증가로 발생하는 것으로 정의된다[1]. 이러한 증가된 체지방은 고혈압, 인슐린 저항성, 제 2형 당뇨병, 고지혈증 및 관상동맥질

환의 발생과 연관되어 있다.

우리나라에서도 서구화된 생활양식 및 식사로 최근 비만이 급증하고 있는 상태로 심각한 사회문제로 대두되고 있다. 비만의 치료는 식사요법, 운동요법, 행동수정요법 및 약물요법으로 이루어지는데 비만 치료제로 미국 식품의약국(FDA)에서 공인된 약제로는 sibutramine과 orlistat이 있다. 이 두 약물은 장기간 사용 가능한 비만치료 약물로 인정받고 있으며, 체중감량은 물론 비만과 관련된 위험인자들을 감소시키는 효과도 있는 것으로 밝혀지고 있다[2,3]. 이중 Sibutramine은 세로토닌과 노르아드레날린의 재흡수를 억제함으로써 세로토닌계와 노르아드레날린계 약물의 이중 효과를 보인다. Sibutramine은 내장지방의 감소, 혈중 지질치의 개선, 혈당의 감소 효과를 가지는 것으로 보고되었다[2-4]. Sibutramine은 부작용으로 오심, 구갈, 두통, 변비, 현기증, 불면증 등이 있고, 혈압과 맥박을 상승시킬 수 있다. 하지만 장기 연구에서는 체중 감소와 함께 혈압이 떨어지는 것으로 보고된 것도 있다[3,4].

자율신경계는 교감신경과 부교감신경으로 구성되어 있으며, 인체는 교감신경과 부교감신경의 연속적인 상호작용에 의해 적절한 균형을 이룸으로써 항상성을 유지하고 있다[5,6]. 심박동수 변이란 시간에 따른 심박동의 주기적인 변화를 뜻하는데, 순간적인 심박동과 RR 간격의 변동을 나타냄으로써 하나의 심장주기로부터 다음 심장주기 사이의 미세한 변화를 반영하는 개념이다. 이러한 심박동수 변이를 분석함으로써 자율신경계의 활성도를 정량화하여 교감 및 부교감신경의 활성도를 양적으로 평가할 수 있다[7,8].

RR 간격으로부터 계산된 심박동수의 변화가 푸리에 변환(fast Fourier Transform)을 통해 주파수 범위 분석(Frequency domain analysis)을 거치게 되면 Very Low Frequency(이하 VLF), Low Frequency(이하 LF), High Frequency(이하 HF), Total power(이하 TP) 등의 다양한 값을 구할 수 있다[7-9]. TP는 자율신경 활성도를 나타내고, VLF는 교감신경에 대한 부가적인 정보를 제공하고, LF는 교감신경계와 부교감신경계의 활동을 동시에 반영하는 것으로 주로 교감신경계를 대표하는 값으로

알려져 있고, HF는 주로 부교감신경계를 대표하는 값으로 알려져 있다. 시간 범위 분석(Time domain analysis)에는 Mean Heart Rate(이하 MHR), Standard Deviation of NN interval(이하 SDNN), the Square Root of the Mean Squared Differences of successive NN intervals(이하 RMSSD) 등이 있다. SDNN과 RMSSD는 심장에 대한 부교감 신경 조절을 반영하는 값으로 알려져 있다[7-9]. 한편 HRV는 24시간 측정하는 것이 가장 이상적이라 생각했으나 5분간만 측정해도 24시간 측정한 결과와 높은 일치도를 보여 실제 임상에서는 5분간 측정한다[9].

Sibutramine은 혈압과 맥박을 상승시키는 것으로 알려져 있고 고혈압, 심혈관 질환, 만성 심부전, 부정맥, 중풍의 과거력이 있는 환자는 주의를 요하므로 sibutramine을 투약중인 환자는 정기적으로 혈압을 측정하여야 한다[10]. 따라서 본 연구는 비만자에서 sibutramine 투여 전과 투여 후의 심박동수 변이를 측정하여 자율신경계의 활성도를 비교함으로써 sibutramine이 자율신경계에 미치는 영향에 대하여 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2004년 2월부터 6월까지 일개 대학병원 비만클리닉을 내원한 체질량 지수 25이상의 비만환자 12명을 대상으로 임의로 sibutramine을 투여한 군 6명과 타 비만치료 약물(orlistat 등)을 투여한 대조군 6명으로 나누었다. 현재 항고혈압제, 항부정맥제나 갑상선 기능이상 또는 최근 심각한 질병을 앓고 있는 자는 대상에서 제외하였다.

### 2. 방법

대상자의 신장 및 체중은 신장-체중 자동측정계(FA-94H, Fanics, Korea)를 이용하여 측정하였고, 이것으로 체질량 지수(body mass index, 이하

BMI를 체중(kg)/[신장(m)]<sup>2</sup>로 계산하였다. 허리둘레와 엉덩이둘레는 줄자를 이용하여 호기 후 편한 기립 상태에서 배꼽을 지나는 선을 허리둘레, 엉덩이의 가장 큰 둘레를 엉덩이둘레로 하였고, 이것으로 허리엉덩이 둘레비(waist to hip ratio, 이하 WHR)를 계산하였다.

심박동수 변이는 치료 시작 전과 치료 2주째 측정하였다. 측정 시 검사 전 최소 2시간 이상의 공복과 8시간의 금연 및 카페인을 섭취하지 않은 상태에서 5분 이상 충분히 안정을 취한 후 밝은 실내조명과 쾌적한 실내온도를 가진, 소음이 차단된 실험실에서 의자에 앉은 자세로 BFM-5000 (Medicore, 한국)을 이용하여 5분간 측정한 후 MHR, SDNN, RMSSD, TP, VLF, LF, HF, LF/HF ratio 값을 구하였다. 추적 측정 시에도 동일한 장소에서 같은 자세로 측정하였다.

### 3. 통계분석

Sibutramine 투여군과 타 비만치료약물을 투여한 대조군의 약물 투여 전과 투여 후의 심박동수 변이를 비교하기 위해 Wilcoxon signed ranks test를 이용하였으며 각 군간의 차이를 비교하기 위해 Mann-Whitney U test를 이용하였다. 모든 자료의 처리는 SPSS for window version 11.0 통계 프로그램을 이용하였으며 통계학적인 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

## 결 과

대상자는 총 12명으로 sibutramine과 non-sibutramine 군 사이 연령, 체중, 체질량지수, 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리 엉덩이 둘레비의 차이는 없었다. sibutramine 군은 여자가 6명이었고, non-sibutramine은 남자 2명, 여자 4명이었다(Table 1).

Sibutramine 군에서는 약물 투여 전과 투여 후 체중, BMI, 허리둘레, WHR에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $P < 0.05$ ). 그러나, 엉덩이둘레, MHR, SDNN, RMSSD, TP, VLF, LF, HF, LF/HF에는 유

의한 차이가 없었다. 또한 투여전후 혈압도 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Non-sibutramine 군에서의 약물 투여 전과 투여 후 체중, BMI, 허리둘레, 엉덩이둘레, WHR, MHR, RMSSD, TP, VLF, LF, HF, LF/HF, 혈압에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, SDNN은 유의하게 감소하였다( $P < 0.05$ ) (Table 2).

약물 투여 전과 약물 투여 후의 sibutramine 투여군과 타 비만치료 약물 투여군 사이의 MHR, SDNN, RMSSD, TP, VLF, LF, HF, LF/HF, 혈압에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 3).

## 고 찰

비만 치료에 공인된 약물은 현재까지는 sibutramine과 orlistat뿐이다[11]. Sibutramine의 주요 부작용으로 혈압 상승과 맥박 상승이 있고 이와 관련된 몇몇 연구들이 시행되었는데, Macmahon 등[12]에 의하면 안지오텐신 전환효소 억제제(ACE inhibitor)로 잘 조절되는 비만 고혈압 환자에서 sibutramine은 혈압과 맥박에 경도의 상승을 일으키나 관상동맥질환을 증가시키지는 않는다고 했고, Sramek 등[10]은 베타차단제로 잘 조절이 되는 비만 고혈압 환자에서 sibutramine은 통계학적으로 유의한 혈압 상승은 일으키지 않았고, 맥박상승은 있었다고 했다.

심박동수 변이가 심혈관 질환과 관련되어 있다는 것은 여러 문헌을 통해 제기되었다. Dekker 등은 심박동수 변이의 감소가 심혈관 질환에 의한 사망 위험을 높인다고 하였다[13]. Tsuji 등은 LF/HF ratio를 제외한 모든 심박동수 변이 지표가 심혈관 질환의 위험인자라고 하였다[14]. Curtis 등[15]은 안정시 심박동수의 증가가 심혈관계 질환의 발병과 사망의 위험인자라고 하였으며, 교감 신경계 활성화 증가 및 부교감 신경계 활성화 감소가 심혈관 질환의 위험을 높인다고 하였다. Kikuya 등[16]은 일반 인구 집단에서 혈압 변이와 심박동수 변이가 심혈관계 질환으로 인한 사망의 독립적인 예후인자라고 하였다.

Sibutramine의 혈압 상승 및 맥박 상승의 부작용

**Table 1.** General characteristics and heart rate variability in sibutramine group

	Before (N=6)	After (N=6)	P value
Age (years)	45.7 ± 9.52		
Sex (male/female)	0/6		
Body Weight (kg)	73.9 ± 12.73	71.5 ± 12.67	0.028
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.0 ± 3.08	28.1 ± 3.20	0.028
WC (cm)	95.3 ± 9.36	90.7 ± 6.37	0.043
HC (cm)	102.4 ± 5.94	101.4 ± 5.63	0.136
WHR	0.9 ± 0.04	0.9 ± 0.02	0.043
MHR	70.0 ± 9.21	69.2 ± 6.91	0.916
SDNN	32.7 ± 10.54	35.1 ± 14.79	0.345
RMSSD	27.7 ± 13.33	29.5 ± 14.81	0.344
TP	717.7 ± 293.68	1134.2 ± 1212.62	0.600
VLF	320.1 ± 158.35	584.5 ± 667.30	0.917
LF	188.8 ± 131.27	311.3 ± 371.03	0.463
HF	208.8 ± 217.31	238.5 ± 203.02	0.917
LF/HF	1.4 ± 0.94	1.5 ± 0.72	0.527
Systolic blood pressure (mmHg)	123.2 ± 11.4	124.7 ± 5.2	0.642
Diastolic blood pressure (mmHg)	78.0 ± 8.6	77.1 ± 7.4	0.780

Data are Mean ±SD & N, P value by Wilcoxon signed ranks test

BMI: body mass index, WC: waist circumference, HC: hip circumference, WHR: waist to hip ratio, MHR: mean heart rate, SDNN: standard deviation of NN interval, RMSSD: the square root of mean squared differences of successive NN intervals, TP: total power, VLF: very low frequency, LF: low frequency, HF: high frequency.

은 심박동수 변이와 연관되어 있을 것으로 생각할 수 있다. 따라서, sibutramine을 투여한 환자에서 심박동수 변이의 증가나 감소가 생긴다면 약물 복용으로 인한 심혈관계 질환의 위험도가 감소 또는 증가될 것으로 생각할 수 있다. 본 연구결과 sibutramine 군에서 약물 투여 전과 투여 2주째에서 각각 심박동수 변이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. Non-sibutramine군에서는 SDNN이 통계적으로 유의하게 감소된 것을 제외하고는 차이가 없었다. 이 두 군을 비교한 결과에서도 심박동수 변이에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 즉, sibutramine 투여는 혈압 상승 및 맥박 상승의 부작용은 일으킬 수 있

지만, 약물 투여로 인한 심박동수 변이에는 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 이 결과는 sibutramine 투여로 인한 환자의 자율 신경계 활성화의 유의한 차이는 없는 것으로 판단할 수 있다. 결론적으로 sibutramine 투여는 심혈관계 질환의 이환을 증가시키지 않으며, 반대로 sibutramine의 체중 감소 효과에 의해 심박동수 변이의 증가되어 심혈관계 질환의 감소에 도움이 될 것이다.

본 연구는 대상자 수가 적은 점, 대상자가 정상 혈압인 점, 혈압과 맥박을 같이 측정하지 않은 점, 단기간의 추적 자료라는 제한점이 있어 더 많은 표본을 대상으로 장기간의 연구가 필요하리라 생각되나,

**Table 2.** General characteristics and heart rate variability in non-sibutramine group

	Before (N=6)	After (N=6)	P value
Age (years)	44.2 ± 8.52		
Sex (male/female)	2/4		
Body Weight (kg)	82.4 ± 12.82	81.3 ± 12.58	0.116
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.7 ± 2.65	29.3 ± 2.67	0.116
WC (cm)	97.0 ± 7.59	95.7 ± 7.43	0.273
HC (cm)	103.7 ± 5.68	104.4 ± 6.26	0.197
WHR	0.9 ± 0.04	0.9 ± 0.05	0.109
MHR	68.8 ± 9.93	73.3 ± 15.90	0.343
SDNN	42.5 ± 19.07	31.8 ± 15.95	0.028
RMSSD	29.7 ± 21.48	22.0 ± 19.57	0.075
TP	1654.7 ± 1518.46	879.4 ± 861.85	0.116
VLF	832.4 ± 704.65	480.0 ± 477.62	0.075
LF	598.2 ± 705.08	304.2 ± 312.96	0.116
HF	224.2 ± 213.11	95.2 ± 96.67	0.173
LF/HF	3.7 ± 1.91	3.4 ± 1.05	0.600
Systolic blood pressure (mmHg)	133.2 ± 15.4	130.3 ± 10.7	0.486
Diastolic blood pressure (mmHg)	81.8 ± 5.8	81.3 ± 6.0	0.152

Data are Mean ± SD & N, P value by Wilcoxon signed ranks test

BMI: body mass index, WC: waist circumference, HC: hip circumference, WHR: waist to hip ratio, MHR: mean heart rate, SDNN: standard deviation of NN interval, RMSSD: the square root of mean squared differences of successive NN intervals, TP: total power, VLF: very low frequency, LF: low frequency, HF: high frequency.

sibutramine과 심박동수 변이에 대한 관계를 규명하는 첫 연구라는 점에서 의미가 있다 하겠다.

## 요 약

12명의 비만자를 대상으로 sibutramine 군(6명)과 non-sibutramine 군(6명)으로 나누어 치료 시작 전과 2주후의 체중, BMI, 허리둘레, 엉덩이 둘레, WHR 및 심박동수 변이를 측정하여 비교하였다. 약물 투여 전과 투여 후의 sibutramine 군에서 체중, BMI, WHR에서 차이가 있었으나 non-sibutramine

군에서는 차이가 없었다. 연구 시작 전후 HRV의 변화는 sibutramine 군에서 의미있는 차이가 없었고, nonsibutramine 군에서는 SDNN에서 유의한 차이가 있었다. 또한 sibutramine 군과 non-sibutramine 군 사이의 체중, BMI, 허리둘레, 엉덩이둘레, WHR, MHR, SDNN, RMSSD, TP, VLF, LF, HF, LF/HF의 변화정도를 비교해본 결과 통계적으로 유의한 차이가 없었다. Sibutramine 투여군에서 투여 전과 투여 후의 심박동수 변이의 차이가 없었으며, 비만환자에서 단기간의 sibutramine 투여가 심박동수 변이에 영향을 미치지 않았다.

**Table 3.** Differences of heart rate variability in sibutramine and non-sibutramine group

	Sibutramine group (N=6)	Non-sibutramine group (N=6)	P value
Age (years)	45.7 ± 9.52	44.2 ± 8.52	0.936
Sex (male/female)	0/6	2/4 ±	
Body Weight (kg)	-2.3 ± 1.23	-1.1 ± 1.48	0.150
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.9 ± 0.45	-0.4 ± 0.52	0.055
WC (cm)	-4.6 ± 3.35	-1.3 ± 2.52	0.170
HC (cm)	-1.0 ± 1.55	0.8 ± 1.33	0.063
WHR	-0.0 ± 0.03	-0.0 ± 0.03	0.222
MHR	-0.8 ± 7.96	4.5 ± 9.09	0.334
SDNN	-2.4 ± 9.01	10.7 ± 7.73	0.078
RMSSD	2.2 ± 7.50	-7.7 ± 9.46	0.054
TP	416.5 ± 1039.95	-775.3 ± 898.52	0.109
VLF	264.4 ± 802.07	-352.4 ± 375.25	0.109
LF	122.5 ± 259.25	-294.0 ± 474.78	0.078
HF	29.7 ± 84.69	-129.0 ± 192.21	0.200
LF/HF	0.0 ± 0.58	-0.3 ± 1.51	0.748
Systolic blood pressure (mmHg)	-1.2 ± 5.8	2.8 ± 14.2	0.539
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.8 ± 6.9	0.5 ± 8.0	0.940

Data are Mean ±SD & N, P value by Mann-Whitney U test

BMI: body mass index, WC: waist circumference, HC: hip circumference, WHR: waist to hip ratio, MHR: mean heart rate, SDNN: standard deviation of NN interval, RMSSD: the square root of mean squared differences of successive NN intervals, TP: total power, VLF: very low frequency, LF: low frequency, HF: high frequency.

### 참고 문헌

1. Jeffrey S, Flier, Daniel W, Foste. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company;1998,p.1061-97.
2. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *Lancet* 2000;**356**:2119-25.
3. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;**286**:1331-9.
4. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Raskin P, Lebovitz HE, et al. Weight loss with sibutramine improves glycemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000;**2**:175-87.
5. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman Nc, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1975;**228**:775-80.
6. Guyton Arthru C. *Textbook of Medical Physiology*. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company ;1991,p.667-78.

7. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;**213**:220-2.
8. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, *et al.* Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;**248**:H151-3.
9. Task force of european society of cardiology and the north american society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability-standard of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;**93**:1043-65.
10. Sramek JJ, Leibowitz MT, Weinstein SP, Rowe ED, Mendel CM, *et al.* Efficacy and safety of sibutramine for weight loss in obese patients with hypertension well controlled by beta-adrenergic blocking agents: a placebo-controlled, double-blind, randomised trial. *J Hum Hypertens* 2002;**16**:13-9.
11. Mina WC, Burns RW, Terry BE. The treatment of obesity. *Mo Med* 2003;**100**:248-55.
12. McMahon FG, Weinstein SP, Rowe E, Ernst KR, Johnson F, Fujioka K. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hum hypertens* 2002;**16**:5-11.
13. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne Ca, *et al.* Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC study. *Circulation* 2000;**102**:1239-44.
14. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans Jc, Feldman CL, *et al.* Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;**94**:2850-5.
15. Curtis BM, O'keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: The dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002;**77**:45-54.
16. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Ota M, *et al.* Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities. The Ohasama study. *Hypertension* 2000;**36**:901-6.