

[원저]

12주 동안 sibutramine과 non-sibutramine 체중감량 약물치료 후 심박동수 변이에 대한 비교

이건호, 서영성¹대구가톨릭대학교 의과대학 가정의학과, 계명대학교 의과대학 가정의학교실¹

- 요약 -

연구배경	심박동수 변이로 자율신경계 균형을 추정할 수 있으며, 심박동수 변이가 감소하면 급사나 부정맥의 발생 가능성이 높아지는 것으로 보고되었다. 비만 환자들은 정상 체중인에 비해 심박동수 변이가 감소되어 있다. 따라서 본 연구 비만환자에서 체중감량에 따른 심박동수 변이를 관찰하고 체중 감량 약제의 차이에 따른 심박동수 변이 변화를 비교하고자 한다.
방 법	2004년 6월부터 2005년 12월까지 대구지역 일개 대학병원 비만센터를 방문한 비만 환자 중 본 연구의 목적에 동의하고 허혈성 심장질환, 부정맥, 갑상선질환이 없는 30명을 선택하였다. sibutramine을 투여한 20명과 비만관련 타 약제(orlistat 또는 비약물치료)를 투여한 10명으로 나누어 신체계측 및 심박동수 변이를 연구시작 전과 투약 2, 4, 6, 8, 10 및 12주에 각각 측정하였다.
결 과	대상군의 나이는 sibutramine 군 42.2 ± 11.2 세, non-sibutramine 군 38.7 ± 10.6 세이었고, BMI는 각각 $33.1 \pm 4.9 \text{ kg/m}^2$, $29.7 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$ 였으며 유의한 차이가 없었다. 투약 12주후 체중변화는 sibutramine 군 및 non-sibutramine 군에서 각각 $7.0 \pm 3.8 \text{ kg}$, $5.4 \pm 4.3 \text{ kg}$ 으로 감소하여 두 군간 유의한 차이가 없었다. 혈압 및 심박동수 변이는 sibutramine 군에서 투약 전과 비교해서 수축기 혈압은 10, 12주째 유의하게 감소하였고, 이완기 혈압은 차이가 없었다. 평균 심박동수는 6, 8주에 유의하게 증가하였고, VLF는 10주에 유의하게 감소하였다. Non-sibutramine 군에서는 투약 전과 비교해서 수축기 혈압은 6주째부터 유의하게 감소하였고, 이완기 혈압은 4주째부터 감소하였다. SDNN은 2, 4, 6, 8주째에 유의하게 감소하였다. 군간 비교에서 심박동수 변이는 SDNN은 2, 4, 8, 10주째, TP, LF는 4주째, HF는 2주째 두 군간 유의한 차이가 있었고, sibutramine 군에서는 감소하였으나, non-sibutramine 군에서는 증가하였다.
결 론	12주 동안 sibutramine을 투여한 군에서 심박동수 변이의 감소가 투약 12주 이전까지 보였고, 12주째에는 HF를 제외하고는 투약 전과 비슷한 수치를 보여, sibutramine 단기 투여가 교감신경을 항진시켜 자율신경 활성도를 감소시키는 것으로 추정된다. (대한임상건강증진학회지 2006;6(4):228~234)
중심단어	Heart rate variability, obesity, sibutramine

서 론

비만은 에너지 대사의 불균형으로 인해 체지방의 과다한 축적, 즉 체지방량의 증가로 발생하는 것으로 정의된다¹⁾. 이러한 증가된 체지방은 고혈압, 인슐린 저항성, 제 2형 당뇨병, 고지혈증 및 관상동맥질환의 발생과 연관되어 있다.

우리나라에서도 서구화된 생활양식 및 식사로 최근 비만이 급

증하고 있는 상태로 심각한 사회문제로 대두되고 있다. 비만의 치료는 식요법, 운동요법, 행동수정요법 및 약물요법으로 이루어 지는데 비만치료제로 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⁾

1997년 비만치료제로 소개된 sibutramine은 세로토닌과 노르아드레날린의 재흡수를 억제함으로써 세로토닌계와 노르아드레날린계 약물의 이중 효과를 보인다. sibutramine은 내장지방의 감소, 혈중 지질치의 개선, 혈당의 감소 효과를 가지는 것으로 보고되고 있다.^{3,4)} Sibutramine의 부작용으로 오심, 구갈, 두통, 변비, 현기증, 불면증 등이 있고, 혈압과 맥박을 상승시킬 수 있으나 장기 연구에서

• 교신저자 : 서 영 성 계명대학교 의과대학 가정의학교실

• 주 소 : 대구시 중구 동산동 194

• 전화번호 : 053-250-7263

• E-mail : ysseo@dsmc.or.kr

• 접수 일 : 2006년 10월 16일 • 채택 일 : 2006년 11월 27일

는 체중 감소와 함께 혈압이 감소되는 것으로 보고되고 있다.^{3,4)} 한편 2002년 이탈리아에서 sibutramine 복용자에서 50례의 부작용 사례가 보고되었고, 이중 2례에서 심혈관계 이상으로 인한 사망이 보고되어 판매가 금지된 적이 있었다.²⁾

자율신경계는 교감신경과 부교감신경으로 구성되어 있으며, 인체는 교감신경과 부교감신경의 연속적인 상호작용에 의해 적절한 균형을 이루으로써 항상성을 유지하고 있다.^{6,7)} 심박동수 변이(heart rate variability)란 시간에 따른 심박동의 주기적인 변화를 뜻하는데, 순간적인 심박동과 RR 간격의 변동을 나타냄으로써 하나의 심박주기로부터 다음 심박주기 사이의 미세한 변화를 반영하는 개념이다. 이러한 심박동수 변이를 분석함으로써 자율신경계의 활성도를 정량화하여 교감 및 부교감신경의 활성도를 양적으로 평가할 수 있다.^{8,9)}

RR 간격으로부터 계산된 심박동수의 변화가 푸리에 변환(fast Fourier transform)을 통해 주파수 범위 분석(frequency domain analysis)를 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. 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 평균 심박수(mean heart rate, 이하 MHR), standard deviation of all NN intervals(이하 SDNN), the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals(이하 RMSSD) 등이 있다. SDNN은 전반적인 자율신경계에 대한 정보를 제공하고, RMSSD는 심장에 대한 부교감 신경 조절을 반영하는 값으로 알려져 있다.⁸⁻¹⁰⁾

비만환자에서 sibutramine의 복용으로 작용기전상 교감신경 항진 작용이 발생되어 단기적인 혈압과 맥박 상승에 대한 연구는 많지만, 심장 자율신경계의 변화에 대한 연구는 드물다. 따라서 본 연구는 심혈관질환의 발생을 증가시킬 수 있을 것으로 추정되는 심장 자율신경계의 변화정도를 sibutramine 투여 전과 투여 후의 심박동수 변이를 측정하고 자율신경 활성도를 비교하여, 단기적으로 sibutramine의 복용이 자율신경계에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

방 법

1. 연구 대상

2004년 6월부터 2005년 12월까지 일개 대학병원 비만클리닉을 체중조절 목적으로 내원한 체질량 지수 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 이상의

남녀 성인 비만 환자 중 본 연구의 목적에 동의한 30명을 대상으로 하였다. 현재 허혈성 심장질환, 부정맥, 갑상선 기능 이상을 앓고 있는 자는 대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

대상군의 체중조절은 하루 500cal 감량식사를 하도록 영양사에 의해 교육되었고 매 방문시 식사일기를 통하여 식사조절 정도를 파악하였으며, 운동은 주 5회 이상 1회 1시간이상 유산소 운동을 하도록 권하였다. 약물투여는 음식 섭취양상을 파악한 후 sibutramine 투여군($n=20$)과 non-sibutramine 군(orlistat 및 비약물치료)($n=10$)으로 나누었다. sibutramine 군은 하루 10mg 또는 15mg을 복용하였다.

대상군의 신체 계측은 매 방문시마다 시행하였고, 신장 및 체중은 신장-체중 자동측정계(FA-94H, Fanics, Korea)를 이용하여 측정하였으며 체질량 지수(Body mass index, 이하 BMI)를 체중(kg)/[신장(m)]²로 계산하였다. 허리둘레와 엉덩이둘레는 줄자를 이용하여 호기 후 편한 기립 상태에서 배꼽을 지나는 선을 허리둘레, 엉덩이의 가장 큰 둘레를 엉덩이둘레로 하였다.

심장자율신경의 변화는 심박동수 변이측정기(BFM5000, Medcore, Korea)를 이용하였다. 심박동수 변이는 연구시작 전, 2주, 4주 6주 8주 10주 및 12주째 방문시 시행하였다. HRV 측정은 10분 이상 충분히 안정을 취한 후 의자에 앉은 자세에서 오전 시간대에 5분간 측정하였다. 혈압은 방문시마다 전자혈압계(TM-2654, A&D, Company, Japan)를 이용하여 측정하였다.

3. 통계분석

sibutramine군과 non-sibutramine 군의 약물 투여 전과 투여 후의 심박동수 변이를 비교하기 위해 SPSS for window version 12.0 통계 프로그램을 이용하여 Mann-Whitney U-test, Wilcoxon rank sum test 및 repeated measured ANOVA를 시행하였다. 통계학적인 유의수준은 $P<0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 대상군의 특징

대상자는 총 30명으로 sibutramine 군과 non-sibutramine 군 간 허리둘레와 엉덩이둘레를 제외한 신체계측 지수의 차이는 없었다. 대상군의 성별 구성은 sibutramine 군에서 남자 4명 여자 16명이었고, non-sibutramine 군에서 남자 3명, 여자 7명이었다(표 1).

Table 1. General characteristics of study subjects.

	Sibutramine (N=20)	Non-sibutramine (N=10)
Age(years)	42.2±11.2	38.7±10.6
Sex(male/female)	4/16	3/7
Height(cm)	160.6±8.6	160.2±9.3
Weight(kg)	85.3±4.2	76.6±11.7
Waist circumference(cm)*	100.8±10.9	93.6±6.6
Hip circumference(cm)*	109.0±9.4	101.3±5.5
Body mass index(kg/m ²)	33.1±4.9	29.7±2.5
Systolic blood pressure(mmHg)	136.8±15.1	140.6±16.8
Diastolic blood pressure(mmHg)	82.1±10.9	86.1±11.5

Values are mean±S.D.

* P<0.05, by Mann-Whitney U-test

2. 신체계측치의 변화

12주후 두 군간 체중 감량정도는 sibutramine 군에서 7.0±3.8kg, non-sibutramine 군에서 5.4±4.3kg으로 두 군간 차이는 없었다. 그러나 초기 4주 동안의 체중감량정도는 sibutramine 군에서 더 많았다(P<0.05). 12주후 두 군간 허리둘레 감소정도는 sibutramine군에서 4.6±4.4cm, non-sibutramine 군에서 4.1±3.8cm으로 두 군간 차이는 없었다. 12주후 두 군간 엉덩이둘레의 감소정도는 sibutramine군에서 3.8±3.2cm, non-sibutramine 군에서 3.1±3.7cm으로 두 군간 차이는 없었다(표 2).

Table 2. Changes of body weight, waist circumference and blood pressure.

week	Body weight(kg)		Waist circumference(cm)		SBP/DBP(mmHg)	
	S-group	Non-S group	S-group	Non-S group	S-group	Non-S group
0	85.3±14.2	76.6±11.7	100.8±10.9	93.6±6.6	136.8±15.1	140.6±16.8
2	83.1±14.1*	75.5±11.6*	99.4±11.1*	93.8±6.3	82.2±10.9	86.1±11.5
4	81.7±14.2*	74.6±11.5*	99.1±10.0*	93.0±8.2	134.2±11.2	138.3±13.1
6	80.2±13.8*	73.0±11.6*	97.8±10.1*	91.0±7.1*	83.8±9.2	84.1±9.3
8	78.6±14.2*	72.2±11.7*	97.0±9.0*	89.7±7.7*	134.2±12.6	129.6±8.3
10	78.8±13.7*	71.8±12.0*	96.4±9.2*	89.9±8.0*	81.6±9.5	77.7±5.4*
12	78.3±13.9*	71.2±12.0*	96.3±9.5*	89.6±8.5*	133.6±13.6	124.2±7.3*
					84.4±10.1	76.5±5.1*
					131.5±15.8	124.3±10.9*
					82.3±11.9	77.9±6.9*
					129.4±12.8*	128.3±9.9*
					79.9±10.7	79.7±5.3*
					129.1±12.5*	124.7±10.8*
					77.5±18.9	77.6±6.4*

Values are mean±S.D.

* P<0.05, compared with 0 week in group, by Wilcoxon rank sum test

S-group; sibutramine group, Non-S group; non-sibutramine group, SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure.

3. sibutramine군에서 투약 전 후의 혈압과 심박동수 변화의 변화

치료 시작 전과 비교하여 혈압의 변화는 10주 및 12주째에 수축기 혈압이 유의하게 감소하였고(P<0.05), 이완기 혈압은 차이가 없었다.

심박동수 변화는 평균 심박수는 투여 6, 8주에 유의하게 증가하였고, VLF는 투여 10주에 유의하게 감소하였고(P<0.05), SDNN, TP, RMSSD, PSI, LF, HF, LF/HF는 유의한 차이는 없었다(표 2, 3).

Table 3. Changes of components of heart rate variability at sibutramine group.

week	MHR	SDNN	TP	LF	HF
0	74.1±10.2	34.4±17.0	926.3±973.6	195.1±200.9	274.4±411.8
2	77.9±12.8	30.7±10.2	681.3±583.5	160.6±139.6	186.2±336.3
4	78.3±10.7	32.8±13.4	716.8±810.9	150.1±141.8	129.7±183.9
6	77.9±9.4*	34.7±11.6	944.0±167.1	216.7±309.7	139.0±176.7
8	79.2±10.9*	29.9±10.8	697.5±522.5	164.5±153.5	121.4±141.1
10	76.6±10.0	29.9±10.7	603.3±558.4	162.3±176.6	129.3±202.4
12	77.9±10.9	33.9±8.8	829.3±626.1	200.1±199.9	121.5±141.9

Values are mean±S.D.

* P<0.05, compared with 0 week, by Wilcoxon rank sum test

MHR; mean heart rate, SDNN; Standard deviation of all NN intervals, TP; total power, LF; low frequency, HF; high frequency.

4. Non-sibutramine군에서 투약 전 후의 혈압과 심박동수 변화의 변화

치료 시작 전과 비교하여 혈압의 변화는 수축기 혈압이 투

약 6주째부터 유의하게 감소하였고($P<0.05$), 이완기 혈압은 투약 4주째부터 유의하게 감소하였다($P<0.05$).

심박동수 변이는 SDNN은 2, 4, 6, 8주째에 유의하게 증가

하였고($P<0.05$), PSI는 4주째에 유의하게 감소하였다($P<0.05$). 평균 심박수, RMSSD, TP, VLF, LF, HF, LF/HF는 유의한 차이는 없었다(표 2, 4).

Table 4. Changes of components of heart rate variability at Non-sibutramine group

week	MHR	SDNN	TP	LF	HF
0	71.5±12.8	74.1±10.2	1114.4±736.5	345.5±350.0	240.2±180.6
2	68.8±10.0	77.9±12.0*	1403.9±736.5	372.2±323.9	367.9±432.3
4	65.4±22.8	78.3±10.7*	2194.0±2703.4	479.4±478.7	363.2±354.3
6	74.0±7.7	77.9±9.4*	1507.5±956.1	356.9±243.1	348.1±556.6
8	71.0±9.6	79.2±10.9*	1338.2±1218.9	450.1±587.5	271.6±342.7
10	70.5±7.6	76.6±10.0	1222.5±636.9	303.8±195.7	325.9±380.0
12	73.8±8.8	77.9±10.9	1138.8±749.3	413.8±402.8	224.9±289.2

Values are mean±S.D.

* $P<0.05$, compared with 0 week, by Wilcoxon rank sum test

MHR; mean heart rate, SDNN; Standard deviation of all NN intervals, TP; total power, LF; low frequency, HF; high frequency.

5. 각 군간 치료 시작 전후 혈압과 심박동수 변이의 차이

수축기 혈압은 6, 8주째 두 군간 유의한 차이가 있었고 non-sibutramine 군에서 더 감소하였다($P<0.05$). 이완기 혈압은 4, 6주째 차이가 있었고, sibutramine군에서는 투약전보다 비슷하거나 약간 증가하였으나, non-sibutramine 군에서는 감소하였다($P<0.05$). 심박동수 변이는 SDNN은 2, 4, 8, 10주째, TP, LF는 4주째, HF는 2주째 두 군간 유의한 차이가 있었고($P<0.05$), sibutramine 군에서는 감소하였으나, non-sibutramine 군에서는 증가하였다. 평균 심박수, RMSSD, PSI, VLF, LF/HF에서는 두 군간 유의한 차이가 없었다(그림 1).

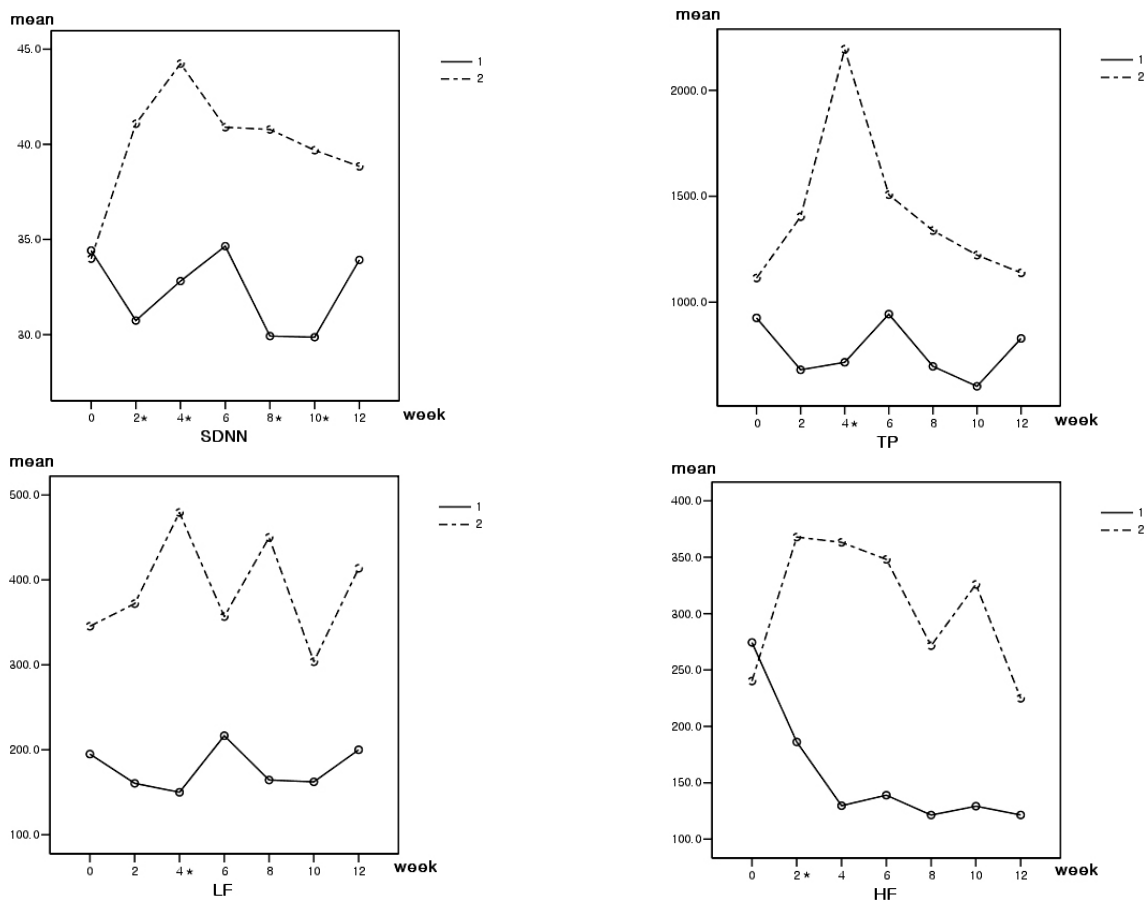


Figure 1. Comparisons of components of heart rate variability between groups.

* P value <0.05 , between sibutramine group and non-sibutramine group, by repeated measured ANOVA

1; sibutramine group, 2; non-sibutramine group.

SDNN; Standard deviation of all NN intervals, TP; total power, LF; low frequency, HF; high frequency.

고 찰

비만치료 목적으로 FDA에서 장기간 사용이 인정된 약물은 sibutramine과 orlistat뿐이다.¹¹⁾ sibutramine은 작용기전상 교감신경 항진효과가 있으며 주된 관련 부작용도 혈압 상승과 맥박 상승이다. 이와 관련된 몇몇 연구들이 시행되었는데, Macmahon 등¹²⁾에 의하면 안지오텐신 전환효소 억제제(ACE inhibitor)로 잘 조절되는 비만한 고혈압 환자에서 sibutramine은 혈압과 맥박에 경도의 상승을 일으키나 관상동맥질환을 증가시키지는 않는다고 했고, Sramek 등¹³⁾은 베타차단제로 잘 조절이 되는 비만한 고혈압 환자에서 sibutramine은 통계학적으로 유의한 혈압 상승은 일으키지 않았고, 맥박상승은 있었다고 했다. 따라서 sibutramine 투여시 정상혈압인 경우 약간의 혈압상승은 문제가 되지 않으나 고혈압 비만환자에게 투약할 경우 초기 수 주 동안에는 조심스럽게 관찰해야 한다. 확장기 혈압 1mmHg의 상승은 관상동맥질환의 발병률을 2-3% 증가시키는 것으로 알려져 있으므로 혈압의 상승시 투약 중단하거나 감량해야하며 빈맥 발생시에도 감량으로 조절되지 않으면 투약 중단해야 한다.¹⁴⁾

심박동수 변이는 주로 유럽에서 많이 연구되었으며 1996년 유럽심장학회와 북미심조울생리학회의 Task force를 통해 심박동수 변이도의 측정방법 및 임상적 사용에 대한 표준이 제정되었다(Task force 1996).¹⁰⁾ 심박동수 변이의 각각 지수들은 교감신경 및 부교감신경의 활성도를 나타내며 심장질환이 없는 무증상환자를 대상으로 한 최근 연구에서 HF, RMSSD는 여성에서 남성보다 컸으며 LF, VLF 및 SDNN은 여성보다 남성에서 컸다. 그러나 체중에 따른 차이는 발견되지 않았다.¹⁵⁾

심박동수 변이가 심혈관 질환과 관련되어 있다는 것은 여러 문헌을 통해 제기되었다. Dekker 등¹⁶⁾은 심박동수 변이의 감소가 심혈관 질환에 의한 사망 위험을 높인다고 하였다. Tsuji 등¹⁷⁾은 LF/HF ratio를 제외한 모든 심박동수 변이 지표가 심혈관 질환의 위험인자라고 하였다. Curtis 등¹⁸⁾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 등¹⁹⁾은 일반 인구 집단에서 혈압 변이와 심박동수 변이가 심혈관계 질환으로 인한 사망의 독립적인 예후인자라고 하였다.

고도 비만환자를 대상으로 시행된 연구결과 3주간 체중감량 프로그램을 시행후 심박동수변이의 감소와 부교감신경의 항진이 관찰되었으며²⁰⁾, 비만여성을 대상으로 3개월간 체중감량을 시행한 결과 시작 전에 비해 SDNN, TP, LF 및 HF가 유의하게 증가하였다.²¹⁾

본 연구에서는 연구결과에서 보듯이 sibutramine 군에서는

약물 투약 전과 비교했을 때 12주 이전에는 non-sibutramine 군과 다르게 심박동수 변이가 감소하는 경향을 보인다. 이는 sibutramine이 12주 이전에는 교감신경 항진효과로 인해 자율신경 활성도를 감소시키는 것으로 볼 수 있다. 투약 12주째에는 투약 전과 비교해서 sibutramine 군에서 심박동수 변이의 유의한 차이가 없었으나, 이것으로 교감신경 항진효과가 사라졌다고 보기에는 힘들다.

본 연구의 제한점으로는 첫째 제한된 환자를 대상으로 한 점, 둘째 대조군으로 non-sibutramine 군에서 타 약제 투약자와 비투약자를 같이 선정했다는 점, 마지막으로 12주간의 단기간 추적관찰 했다는 점을 들 수 있다. 이와 같은 제한점에도 불구하고 본 연구는 sibutramine 투여 후 각 방문시마다 정기적으로 심박동수 변이를 측정하여 변화를 관찰한 것으로 의미있는 것이라 하겠다.

비만치료를 널리 이용되고 있는 sibutramine이 비만환자에서 장단기적으로 자율신경 활성도에 미치는 영향에 대해 좀더 명확한 결과를 내기 위해서는 향후 sibutramine의 장단기 복용으로 인한 심박동수 변이에 대한 추가적인 대규모 연구가 필요하리라 사료된다.

참고문헌

1. Jeffrey S, Flier, Daniel W, Foste: Williams Textbook of Endocrinology 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p. 1061-1097.
2. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. Arch Intern Med 2004;164(9):994-1003.
3. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. Lancet 2000;356(9248): 2119-25.
4. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. JAMA 2001;286:1331-9.
5. 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.
6. 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.
7. Guyton Arthru C. Textbook of medical physiology. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1991. p. 667-78.

8. 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.
9. 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.
10. 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. *European Heart J* 1996;17:354-81.
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. Sramek JJ, Leibowitz MT, Weinstein SP, Rowe ED, Mendel CM, Levy B, 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.
14. Whelton PK, He J, Appel LJ: Treatment and prevention of hypertension. In: Manson JE, Ridker PM, Gaziano JM, Henekens CH, eds. *Prevention of Myocardial Infarction*. New York: Oxford University Press. 1996. p. 155-60.
15. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol*. 2004 Feb 1;93(3):381-5.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Facchini M, Malfatto G, Sala L, Silvestri G, Fontana P, Lafortuna C, Sartorio A. Changes of autonomic cardiac profile after a 3-week integrated body weight reduction program in severely obese patients. *J Endocrinol Invest*. 2003 Feb;26(2):138-42.
21. Ito H, Ohshima A, Tsuzuki M, Ohto N, Yanagawa M, Maruyama T, Kaji Y, Kanaya S, Nishioka K. Effects of increased physical activity and mild calorie restriction on heart rate variability in obese women. *Jpn Heart J*. 2001 Jul;42(4):459-69.

[Abstract]

A comparative study of heart rate variability during 12 weeks after anti-obesity therapy using sibutramine and non-sibutramine

Geon-Ho Lee, Young-Sung Suh¹

Department of Family Medicine, School of Medicine, Catholic University of Daegu,
Department of Family Medicine, School of Medicine, Keimyung University¹

Background	Obese patients have reduced HRV, and reduced HRV may increase the chance of sudden death . The purposes of this study are to evaluate the effect of anti-obesity drugs on HRV.
Methods	We enrolled thirty obese patients, who visited obesity clinic of University based hospital in Daegu from June of 2004 to December of 2005. The subjects were divided in two groups: 20 subjects who took sibutramine and 10 who took orlistat or no medication. BMI and HRV were measured at biweekly until twelve weeks.
Results	In sibutramine group, systolic blood pressure were decreased in 10 and 12 weeks, but no meaningful difference in diastolic blood pressure. Mean heart rate was increased in 6 and 8 weeks, but VLF were decreased in 10 weeks. In non-sibutramine group, systolic blood pressure were decreased from 6 weeks to 12 weeks and diastolic blood pressure were decreased from 4 weeks to 12 weeks. SDNN decreased in 2, 4, 6, 8 weeks. In results of comparisons between groups, HRV had shown statistical difference at 2, 4, 8, 10 weeks in SDNN ($P<0.05$), at 4 weeks in TP and LF($P<0.05$), and at 2 weeks in HF($P<0.05$). And HRV were decreasing tendency in sibutramine group, but HRV were increasing tendency in non-sibutramine group.
Conclusions	These results suggested that short-term treatment with sibutramine may decrease the activity of autonomic nervous system by elevating sympathetic nerve activity. (Korean J Health Promot Dis Prev 2006 ; 6(4) :228~234)
Key words	Heart rate variability, obesity, sibutramine

• Address for correspondence : **Young-Sung Suh**
Department of Family Medicine, School of Medicine, Keimyung University
• Tel : 053-250-7675
• E-mail : ysseo@dsmc.or.kr