

# 미숙과 복분자 추출물의 상체비만 개선 효과: 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조 임상연구

하기찬\* · 김혜미\* · 백향임\* · 정다영\* · 김은<sup>†</sup> · 이기훈<sup>†</sup> · 김하림<sup>‡</sup> · 권강범<sup>‡</sup> · 김선오<sup>†</sup> · 이정환<sup>§</sup>  
헬스케어크레임스앤드멘타리먼트(주)\*, (주)비엔텍 중앙연구원<sup>†</sup>, 원광대학교 한의과대학 한방생리학교실<sup>‡</sup>, 한방재활의학교실<sup>§</sup>

## Effects of Unripe *Rubus Coreanus* Extract on Upper Body Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial

Ki Chan Ha, Ph.D.\*, Hye Mi Kim, M.S.\*, Hyang Im Baek, Ph.D.\*, Da Young Jeong, B.S.\*, Eun Kim, M.S.<sup>†</sup>, Ki Hoon Lee, M.S.<sup>†</sup>, Ha Rim Kim, Ph.D.<sup>‡</sup>, Kang Beom Kwon, K.M.D., Ph.D.<sup>‡</sup>, Sunoh Kim, Ph.D., MBA<sup>†</sup>, Jung Han Lee, K.M.D., Ph.D.<sup>§</sup>

Healthcare Claims & Management Inc.\*, Central R&D Center, B&Tech Co., Ltd.<sup>†</sup>, Departments of Korean Medicinal Physiology<sup>‡</sup> and Korean Medicine Rehabilitation<sup>§</sup>, College of Korean Medicine, Wonkwang University

본 연구는 과학기술정보통신부가 지원하고 연구개발특구진흥재단이 관리하는 지역의 미래를 여는 과학기술 프로젝트 (2021-DD-UP0380)의 연구로 수행하였습니다.

RECEIVED September 6, 2021  
REVISED September 28, 2021  
ACCEPTED September 29, 2021

### CORRESPONDING TO

Jung Han Lee, Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Wonkwang University, 460 Iksan-daero, Iksan 54538, Korea

TEL (063) 859-2807  
FAX (063) 841-0033  
E-mail milpaso@wku.ac.kr

### CO-CORRESPONDENCE TO

Sunoh Kim, Central R&D Center, B&Tech Co., Ltd., 257 Jebong-ro, Gwangju 61239, Korea

TEL (062) 528-2201  
FAX (062) 528-2202  
E-mail sunoh@korea.ac.kr

**Objectives** Previously, we demonstrated that a 5% ethanol extract of unripe *Rubus coreanus* (5- $\nu$ RCK) and ellagic acid has hypocholesterolemic and antiobesity activity in high-fat diet-fed animals. Therefore, we conducted a clinical study on the anti-obesity effect of 5- $\nu$ RCK in 140 Korean adults (aged 19-70 years, body mass index (BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>).

**Methods** The participants were randomly assigned to two groups and were administered the placebo (n=70) or 5- $\nu$ RCK extract (800 mg, n=70) daily for 12 weeks. The subjects were instructed to maintain their usual dietary intake and normal physical activity. Anthropometrics, body composition (dual-energy X-ray absorptiometry), and blood parameters were compared between the two groups.

**Results** Average body weight and BMI did not show any significant changes; however, changes in upper body fat mass between the two groups was significantly different, as determined using analysis of covariance adjusted for baseline of percent body fat and drinking units. Moreover, Although not significant, the trunk fat mass and percent trunk fat tended to decrease after 5- $\nu$ RCK supplementation. There was no significant difference in other laboratory biomarkers between the two groups. All safety parameters were within normal ranges in the both group.

**Conclusions** In the present study, 5- $\nu$ RCK significantly reduced upper body fat in obese subjects after 12 weeks, which indicates that it may help improve android-type obesity. Furthermore, the supplement is safe and well tolerated. (**J Korean Med Rehabil 2021;31(4):117-127**)

**Key words** Unripe *Rubus coreanus* (5- $\nu$ RCK), Obesity, Body mass index, Upper body fat, Percent trunk fat

## 서론»»»»

과학기술이 발전되고 생활 수준이 향상됨에 따라 일상생활은 물론 사회 전반적으로 과거에 비해 현대인들은 신체 활동량이 감소하기 쉬운 환경에 살고 있다. 신체활동이 감소할수록 에너지 소비가 감소하여 기초 대사량을 저하하고, 불규칙한 식사로 인한 폭식, 고열량의 간식과 야식을 주식보다 더 과다 섭취함으로써 체지방이 축적되어 결국에는 비만에 이르게 된다. 비만은 체내에 과다하게 많은 양의 지방이 쌓인 상태를 의미하지만, 피하지방의 증가는 건강상의 문제라기보다는 미용상의 문제가 되는 경우가 많은 반면에 복부지방은 고지혈증, 고혈압 및 당뇨병 등과 같은 대사성질환을 비롯한 여러 심혈관질환과 조기 사망의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다<sup>1-5)</sup>. 현재 비만치료제로서 시장에 출시되고 있는 제품으로서는 삭센다, 벨빅, 큐시미아 및 제니칼 등이 있는데, 과거 시부트라민이 심혈관 부작용으로 시장에서 퇴출당한 것과 같이 벨빅의 경우에도 발암성 부작용이 알려진 이후로 최근 퇴출당하였다. 이처럼 기존의 비만치료제들은 여러 잠재적인 부작용을 가지고 있어 새로운 치료제 개발이 활발하게 진행되고 있다<sup>6)</sup>. 이에 따라 최근에는 비만을 관리하기 위해 건강기능식품을 섭취하는 소비자들이 늘고 있는데, 이를 반영하듯 체지방 감소 건강기능식품 시장은 2020년 생산액 기준으로 고시형의 경우 약 686억, 개별인정형의 경우에는 약 1,482억의 규모를 형성하고 있으며, 개별인정형에 한정하여 볼 때 면역기능과 기억력 개선과 함께 상위 10개 기능성에 포함되는 시장 규모를 차지하고 있다<sup>7)</sup>.

*Rubus* 속은 전 세계적으로 다양한 종이 재배되고 있는 가운데, 생리활성 물질들이 풍부하여 대사성질환 예방 및 치료를 위한 기능성 소재로서 연구되고 있다<sup>8)</sup>. 대한민국이 원산지인 복분자(*Rubus coreanus* Miquel)는 발기부전, 정액루, 야뇨증, 천식 및 알레르기 질환을 관리하기 위해 전통 대체 의학으로 사용되어 왔다<sup>9)</sup>. 실제로 복분자에는 페놀산(phenolic acids), 플라보노이드(flavonoids), 탄닌(ellagitannin) 등의 페놀성 화합물뿐만 아니라 미네랄, 비타민 및 유기산과 같은 많은 영양소가 함유되어 있어<sup>10,11)</sup> 항종양, 항산화, 항염, 항비만 등의 생리활성이 보고되었다<sup>12,13)</sup>. 특히 미숙과 복분자는

완숙과 복분자보다 엘라그산 함유량이 더 높고, 5% 주정을 이용한 추출을 통해 가장 높은 엘라그산이 추출되는 표준 추출법 개발을 사전연구를 통해 검증<sup>14)</sup>함으로써 전통적인 소재로서 복분자는 미숙과 상태의 과실이 사용된 것에 대한 과학적 근거를 제시해 주고 있다. 우리는 고혈압 동물모델에서 5% 주정으로 추출한 미숙과 복분자 추출물(unripe *Rubus coreanus*, 5-*u*RCK)의 혈압강하 효과<sup>15)</sup>와 인체적용시험을 통한 혈압강하 효과<sup>16)</sup>를 보고하였다. 고지방 식이(high fat diet) 모델에서 수행한 선행연구에서는 5-*u*RCK 처리에 따라 지방세포의 지질축적 억제 및 분해촉진 효과에 의한 항비만<sup>17-19)</sup> 및 항고콜레스테롤혈증 효과<sup>20,21)</sup>를 보고하였고, 인체적용시험을 통해 총콜레스테롤 및 low density lipoprotein (LDL) 콜레스테롤 수치를 감소시킴을 확인하였다<sup>22)</sup>. 이에 따라 본 인체적용시험을 통해 5-*u*RCK의 체지방 감소 효과를 평가하고자 한방병원에 내원한 체질량지수(body mass index, BMI) 25 kg/m<sup>2</sup> 이상의 비만인을 대상으로 체지방량 및 체지방률 등의 전·후 차이를 평가지표로 설정하여 5-*u*RCK 섭취가 유효성 평가지표에 미치는 영향을 평가하였다.

## 대상 및 방법»»»»

### 1. 연구대상

원광대학교 한방병원에서 원내 및 현수막 광고를 통해 자원자를 모집하였고, BMI 25.0~34.9 kg/m<sup>2</sup>이면서 체지방률이 남성 25% 이상, 여성 30% 이상인 비만에 해당되는 만 19세 이상의 연구대상자 140명이 본 인체적용시험에 무작위 배정되었다.

연구대상자 제외기준으로는 1) 스크리닝 검사 전 3개월 이내에 10% 이상 체중이 감소한 자, 2) 스크리닝 검사 전 1개월 이내에 체중에 영향을 미치는 제품(체지방 개선 건강기능식품 또는 의약품, 피임약, 스테로이드제제, 여성호르몬제)을 복용하고 있는 자, 3) 치료를 요하는 임상적으로 유의한 급성 또는 만성 심·뇌혈관계, 내분비계, 면역계, 호흡기계, 간담도계, 신장 및 비뇨기계, 신경정신계, 근골격계, 염증성 및 혈액·종양성 질환, 위장관계 질환 등이 있는 자, 4) 경구 혈당강하제 또

는 인슐린을 투약하고 있는 당뇨병 환자 등으로 설정하였다.

총 연구기간은 16주로서 4주간 연구대상자 적합성 여부를 확인하는 선별기간을 거쳐 12주간 시험용 제품을 경구 섭취하여 계획된 시점에서 유효성 및 안전성 지표를 측정하였다. 매 방문 시 3일간 식사기록법으로 식이섭취량을 조사하였으며 별도의 운동요법 없이 신체활동량을 조사하였다. 모든 연구대상자는 본 임상연구의 개요를 설명 듣고 동의서를 작성한 후 연구에 참여하였으며 본 연구는 원광대학교 한방병원의 기관생명윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의를 통과한 후 수행되었다(IRB 승인 No.: IRB 2019-13).

## 2. 연구방법

### 1) 시험제품 및 무작위 배정

인체적용시험에 사용된 5-*u*RCK는 (주)비엔텍(광주, 한국)에서 800 mg 정제 형태로 제조하였으며, 시험제에는 추출물 600 mg, 결정셀룰로오스 80 mg, 전분 44 mg 및 유당 30 mg을 함유하였고, 위약제에는 전분 614 mg, 결정셀룰로오스 80 mg 및 유당 40 mg을 함유하였다. 기타 부형제 및 코팅제를 사용하여 육안으로 구분되지 않도록 제조하였다. 5-*u*RCK는 5% 주정 추출 및 20 brix 이상으로 농축하여 동결건조하였다. 5-*u*RCK의 지표성분으로 설정한 ellagic acid 함량은 약 20.5 mg/g으로 분석되었다.

시험의뢰사인 (주)비엔텍에서 난수표에 따라 무작위배정을 시행하여 연구자 및 연구 대상자에게 배정이 은폐되었고, 시험용 제품들은 무작위배정 번호만 표기된 상태로 완전히 포장하여 시험기관에 공급되었다. 이중눈가림을 유지하기 위해 무작위 배정표는 임상연구가 종료될 때까지 임상시험과 관련된 모든 연구진에게 공개하지 않고, 의뢰기관인 (주)비엔텍의 담당자가 관리하였으며 투여되는 시험제품은 1일 1회 섭취하도록 하였다.

### 2) 체지방량 및 체지방률

신체에 있는 지방의 총량을 체지방량(body fat mass, BFM; g)이라 하고, 체지방이 체중에서 차지하는 비율을 체지방률(percent body fat, PBF; %)이라고 한다. BFM 및 PBF 측정은 이중에너지방사선흡수계측법(dual energy

X-ray absorptiometry, DEXA)을 이용하여 측정하였다. 연구대상자는 가운을 착용하고 편한 자세로 누워 전신 스캔을 시행하여 상체부, 하체부 및 몸통부로 나누어 분석을 실시하였으며(Fig. 1), 측정결과는 소수점 둘째 자리에서 반올림하여 소수점 첫째 자리까지 표기하였다.

### 3) 신장, 체중 및 BMI

신장, 체중 및 BMI는 인체적용시험 기간 중 동일한 장비를 사용하였다. 신장은 단위를 cm로 하며, 소수점 첫째 자리에서 반올림하여 정수로 표기하였다. 체중은 단위를 kg으로 하며, 소수점 첫째 자리까지 표기하였다. BMI는 체중(단위: kg)을 신장(단위: m)의 제곱으로 나눈 값으로, 소수점 둘째 자리에서 반올림하여 소수점 첫째 자리까지 표기하였다.

### 4) 허리둘레 및 엉덩이둘레

허리둘레와 엉덩이둘레는 단위를 cm로 하였으며, 줄자를 이용하여 각각 소수점 첫째자리까지 3회 측정하며 측정치의 평균을 소수점 둘째 자리에서 반올림하여 소수점 첫째자리까지 표기하였다. 허리둘레는 배꼽을 기준으로 측정하였으며, 연구 대상자가 측정 중에 자연스럽게 호흡하도록 하며 호기 마지막에 측정하였다. 엉덩이둘레는 측면에서 보았을 때 엉덩이 뒷부분 중 가장 돌출된 부분을 수평으로 측정하였다.

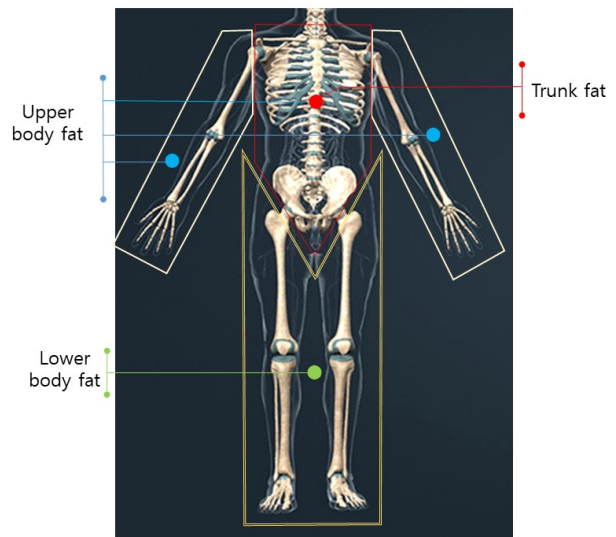


Fig. 1. Total body fat quantitation.

### 5) 혈액분석

모든 연구대상자들은 전날 무리한 운동을 금하게 하고 충분한 수면을 취하도록 하였다. 공복상태로 원광대학교 한방병원에 내원하여 유효성 및 안전성 확인을 위하여 소변검사와 혈액검사를 시행하였으며, 혈액검사는 원칙적으로 12시간 이상 공복상태에서 채혈하여 측정하였다. 혈액학적 검사에서 white blood cell (WBC), red blood cell (RBC), hemoglobin, hematocrit, platelets count를 검사하였고, 혈액 생화학적 검사상 total bilirubin, alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (gamma-GT), alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), blood urea nitrogen (BUN), glucose, creatinine을 통하여 간 기능과 신장 기능을 검사하였으며, total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein (HDL)-cholesterol 및 LDL-cholesterol과 같은 지질대사 지표를 검사하였다.

### 6) 통계분석

모든 통계분석은 SAS 9.3버전(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 사용하였으며, 각 자료는 평균±표준편차로 표기하였다. 통계적 분석은 ‘배정된 대로 분석(intention to treat)’법으로 시행하였으며, 각 군 내의 평가지표 치료 전·후 비교는 paired t-test를 시행하였으며, 각 항목별 군 간 시험용 제품 투여 전·후 간의 평균치 차이검증을 비교하기 위해 independent t-test를 이용하여 분석하였다. 또한 활력징후의 반복측정에 대해서 섭취군 간 비교와 섭취군 내 비교를 반복측정분산분석(repeated measure analysis of variance) 및 선형혼합모형(linear mixed model) 등을 적용하여 실시하였으며, 통계적 유의수준은  $\alpha=0.05$ 로 설정하였다.

## 결과

### 1. 연구대상자의 일반적 특성

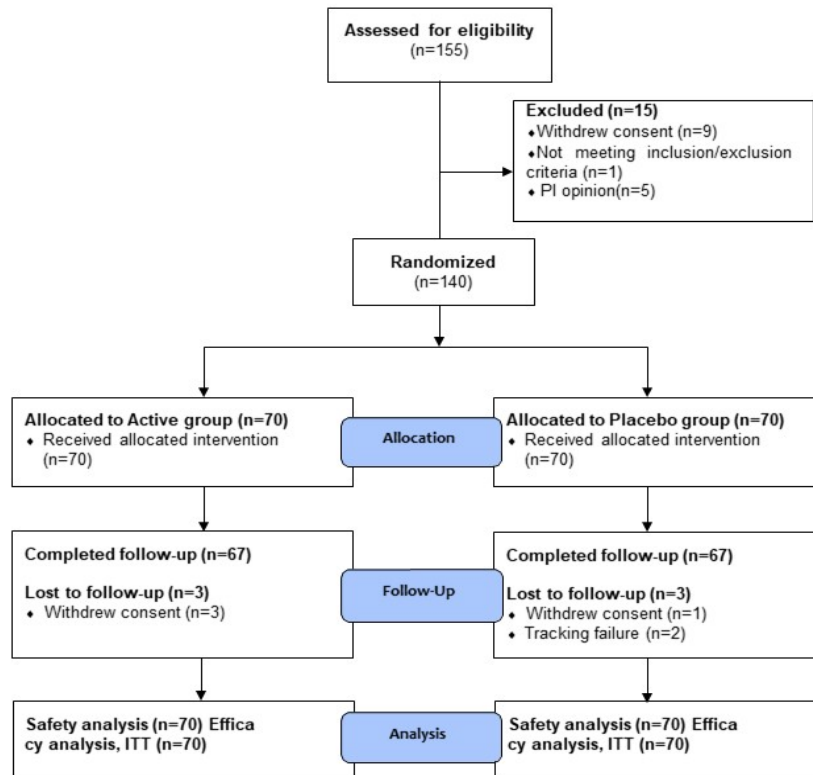
전체 155명의 자원자 중 적합성 검사에서 선정 및 제외기준을 만족시킨 140명의 연구 대상자들은 5- $\mu$ RCK를 투여하는 시험군에 70명, 위약을 복용하는 대조군에

70명을 무작위배정하였다. 이들 무작위 배정된 140명의 연구대상자들에서 각 군별로 3명씩 총 6명이 중도탈락(동의철회 4명, 추적실패 2명)하였으나 계획된 통계 분석법에 따라 최종적으로 연구대상자 140명을 주분석 대상으로 삼았다(Fig. 2). 또한 인체적용시험에 참여한 연구 대상자들의 인구학적 정보는 Table I에 요약하였다. 본 연구에 참여한 연구대상자 중 122명이 여성이었고, 평균 연령은  $36.51 \pm 8.66$ 세이었다. 평균 신장은  $162.81 \pm 7.09$  cm, 평균 체중은  $74.63 \pm 10.09$  kg로 조사되었다. 평균 BMI는  $28.05 \pm 2.25$   $\text{kg/m}^2$ 이었고, 평균 수축기혈압은  $129.90 \pm 11.19$  mmHg, 평균 이완기혈압은  $79.14 \pm 9.42$  mmHg, 평균 맥박수는  $81.01 \pm 9.47$  회/분이었다. 음주자는 76명으로 음주자의 주 평균 음주량은  $5.45 \pm 3.72$  units로 조사되었다.

### 2. 체지방량 및 체지방률의 변화

본 인체적용시험에서 나타난 BFM의 변화량은 Fig. 3에서 보여주는 바와 같다. 체지방량의 변화는 섭취 전 기초평가일과 섭취 12주 후 이루어지는 종료방문 2번에 걸쳐 DEXA를 이용하여 상체부(upper body region), 몸통부(trunk region), 하체부(lower body region) 및 전신(total)의 BFM으로 구분하여 분석하였다. 섭취 전·섭취 12주 후 BFM을 비교 분석한 결과, 상체부에서의 BFM은 두 섭취군 간에 유의적인 차이가 있었으며(시험군  $-130.5$  g vs 위약군  $57.9$  g,  $p < 0.05$ ) 몸통에서의 BFM은 두 섭취군 간에 유의적인 차이는 없었으나 경계적 수준에서 유의한 경향을 보여주었다(시험군  $-79.2$  g vs 위약군  $83.6$  g,  $p = 0.070$ ). 그러나, 하체부 및 총 BFM은 두 섭취군 간에 유의적인 차이가 없었다( $p > 0.05$ ) (Fig. 3A).

섭취 전 대비 섭취 12주 후 상체부의 PBF 변화량을 비교한 결과에서는 시험군에서 더 많은 감소를 보였으나 두 섭취군 간에 유의적인 차이가 없었고(시험군  $-0.06\%$  vs 위약군  $-0.02\%$ ,  $p > 0.05$ ), 몸통의 PBF 변화량은 두 섭취군 간에 경계적 수준에서 유의한 경향을 보여주었다(시험군  $-0.17\%$  vs 위약군  $0.14\%$ ,  $p = 0.082$ ). 하체부 및 총 PBF의 변화량은 두 섭취군 간에 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ )(Fig. 3B). 또한 하체 BFM에 대한 상체 BFM 비(upper body fat/lower body fat ratio)를 분석한 결과에서 시험군에서 0.02 감소하였고, 위약군에서 0.02 증가하여 두 섭취군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p < 0.05$ )(Fig. 3C).



**Fig. 2.** CONSORT flow diagram representing the screening and enrollment, allocation, follow-up, and analysis conducted on the considered participants.

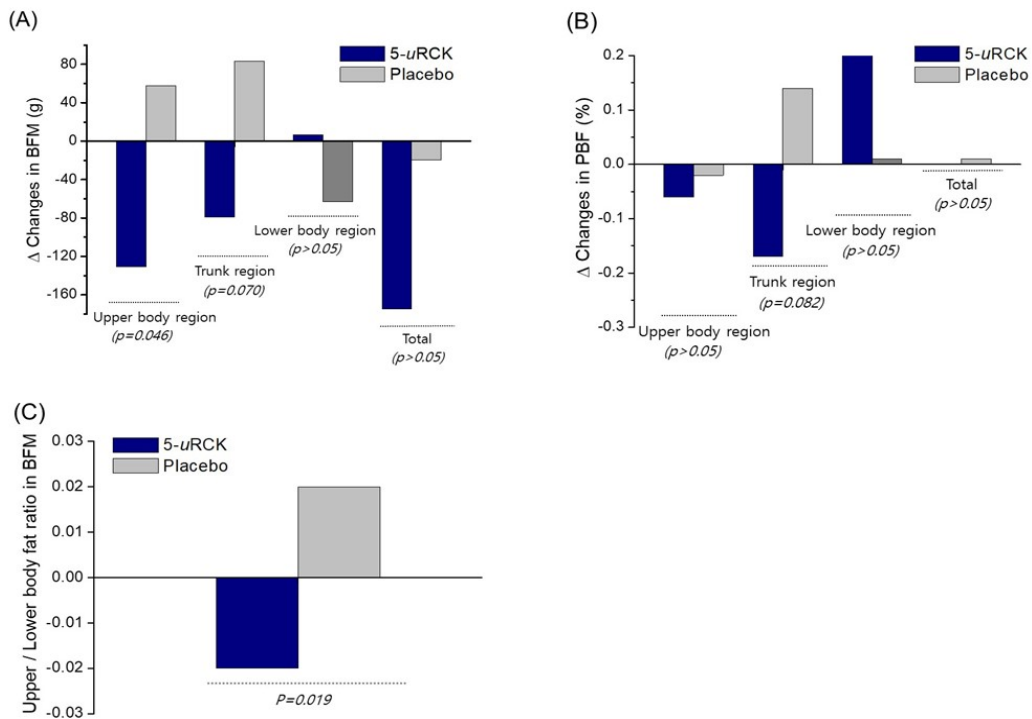
**Table I.** Demographic Characteristics of the Study Participants

Variables	5- <i>u</i> RCK (n=70)	Placebo (n=70)	Total (n=140)	p-value*
Sex (male/female)	10/60	8/62	18/122	0.614
Age (years)	37.21±8.48	35.81±8.84	36.51±8.66	0.341 <sup>†</sup>
Height (cm)	163.37±6.40	162.26±7.73	162.81±7.09	0.355
Weight (kg)	75.01±9.23	74.25±10.94	74.63±10.09	0.658
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.04±2.33	28.06±2.18	28.05±2.25	0.973
PBF (%)	37.40±4.54	38.98±4.77	38.19±4.71	0.046 <sup>‡</sup>
SBP (mmHg)	131.19±11.05	128.61±11.27	129.90±11.19	0.175
DBP (mmHg)	79.89±9.01	78.39±9.82	79.14±9.42	0.348
Pulse (BPM)	79.57±8.25	82.46±10.41	81.01±9.47	0.071
TSH (μIU/mL)	2.16±1.14	2.03±1.20	2.10±1.16	0.516
Alcohol (n, %)	41 (58.57)	35 (50.00)	76 (54.29)	0.309 <sup>†</sup>
Alcohol (units/week)	4.97±3.64	6.01±3.79	5.45±3.72	0.224
Smoking (n, %)	5 (7.14)	5 (7.14)	10 (7.14)	1.000 <sup>†</sup>
Smoking (piece/day)	9.60±6.58	13.60±4.72	11.60±5.80	0.302

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

5-*u*RCK: unripe *Rubus coreanus*, BMI: body mass index, PBF: percent body fat, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, BPM: beat per minute, TSH: thyroid stimulating hormone.

\*Analyzed by independent t-test between the groups, <sup>†</sup>Analyzed by Chi-square test between the groups, <sup>‡</sup>p<0.05.



**Fig. 3.** Change values in BFM (A), PBF (B), and upper body fat/lower body fat ratio (C) at the upper body, lower body, trunk, and total regions between 5-uRCK and placebo group. p-value compared with change values of placebo group. 5-uRCK: unripe *Rubus coreanus*, BFM: body fat mass, PBF: percent body fat.

**Table II.** Changes of Anthropometric and Lipids Index between Baseline and Visit 3

Variables	5-uRCK group (n=70)			Placebo group (n=70)			p-value*
	Baseline	12 week	Change value	Baseline	12 week	Change value	
Weight (kg)	74.88±9.16	74.71±9.38	-0.17±1.73	74.32±10.84	74.39±11.27	0.08±2.54	0.456
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27.99±2.34	27.94±2.51	-0.05±0.64	28.09±2.14	28.11±2.27	0.02±0.95	0.582
Waist circumference (cm)	90.91±7.47	91.13±7.20	0.21±1.83	92.85±6.90	92.64±7.21	-0.22±2.50	0.790
Hip circumference (cm)	102.32±4.66	102.18±4.63	-0.14±1.66	103.38±5.42	103.35±5.71	-0.03±2.04	0.551
Waist to hip ratio	0.89±0.06	0.89±0.06	0.00±0.02	0.90±0.05	0.90±0.05	0.00±0.02	0.513
Cholesterol (mg/dL)	202.50±35.13	202.24±34.30	-0.26±23.46	194.06±31.53	198.79±32.61	4.73±24.52	0.581
Triglyceride (mg/dL)	138.34±105.46	129.16±67.82	-9.19±95.27	116.63±79.88	109.49±61.52	-7.14±58.04	0.131
LDL-C (mg/dL)	121.26±28.54	123.10±28.69	1.84±22.08	116.61±26.60	122.10±28.54	5.49±21.04	0.980
HDL-C (mg/dL)	55.11±12.94	54.87±12.84	-0.24±6.94	55.47±9.79	55.77±8.80	0.30±5.94	0.703

Values are presented as mean±standard deviation.

5-uRCK: unripe *Rubus coreanus*, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol.

\*Analyzed by analysis of covariance (adjusted on baseline of percent body fat and change value of drinking units).

### 3. 신체계측 및 지질대사 지표

5-uRCK 섭취가 신체계측 및 지질대사 지표에 미치는 영향은 Table II에서 보여주는 바와 같다. 섭취 전 대

비 섭취 12주 후 체중, 체질량지수 및 허리-엉덩이둘레와 같은 신체계측 지표의 변화량은 체질량지수 및 엉덩이둘레가 다소 감소되기는 하였으나 통계적으로 모두 유의한 차이는 없었다(p>0.05). 위약 섭취군에서도 통

계적으로 유의한 변화가 보이지 않았다( $p>0.05$ ).

5-*u*RCK 섭취가 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL-C 및 HDL-C 농도에 미치는 효과를 확인한 결과, 섭취 전 대비 섭취 12주 후 중성지방이 감소되는 경향을 보이기는 하였으나 군 내 및 군 간 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p>0.05$ ).

#### 4. 안전성 평가

안전성 평가를 위하여 연구 대상자의 방문일마다 이상반응을 확인 및 평가하였다. 시험제품 섭취 후 전체 연구대상자 140명 중 1명에서 2건의 경증 이상반응 (5-*u*RCK군 1명에서 2건), 19명에서 28건의 중등증 이상반응(5-*u*RCK군 9명에서 10건, 위약군 10명에서 18건)이 발생하였다.

경증 이상반응은 5-*u*RCK군에서 열감 1건, 두통 1건이었다. 중등증 이상반응은 5-*u*RCK군에서 편도선염 1건, 장염 1건, Diarrhea 1건, 우측 골반부분 및 대퇴, 무

릎관절 근막통 증후군 1건, 왼쪽 무릎인대 염좌 1건, 목 감기 1건, 우측 눈 맥립종 1건, 감기 2건, 소화불량 1건 이었고, 위약군에서 우측엄지손가락골절 1건, 감기 1건, 후두부 laceration 1건, 가슴두근거림 1건, right ankle pain 1건, left wrist pain 1건, 고혈압 2건, 오른쪽 새끼 발가락 염증 1건, 급성질염 1건, 우측발목염좌 1건, 비염 악화 1건, 축농증 악화 1건, 우측 검지 염좌 1건, 치주농양 1건, 여드름 1건이었다.

발생한 이상반응 중 열감 1건, 두통 1건이 제품과의 인과관계가 있을 가능성이 있었으나, 2일 간 일시적으로 제품 섭취를 중단 후 완전 소실되었다. 이 외 다른 이상반응은 인체적용시험용 제품 섭취와 인과관계가 없었으며 중대한 이상반응 또한 없었고, 두 섭취군 간 이상반응 발생에 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $p>0.05$ ). 또한 매 방문 시 수축기혈압, 이완기혈압, 맥박수, 체온을 측정하였을 때 정상범위를 넘어서는 활력징후는 측정되지 않았으며, 혈소판 및 혈액요소질소 항목에서 군 간 유의적인 차이가 확인되었으나 정상 참고치 범위 이

**Table III.** Biochemical Parameters at Baseline (Week 0) and End of Treatment (Week 12) with 5-*u*RCK or Placebo

Variables	5- <i>u</i> RCK group (n=70)			Placebo group (n=70)			p-value
	Baseline	12 week	Change value	Baseline	12 week	Change value	
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	6.25 $\pm$ 1.29	6.41 $\pm$ 1.54	0.16 $\pm$ 1.21	6.61 $\pm$ 1.75	6.64 $\pm$ 1.70	0.03 $\pm$ 1.35	0.562
RBC ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )	4.47 $\pm$ 0.47	4.48 $\pm$ 0.46	0.01 $\pm$ 0.22	4.52 $\pm$ 0.45	4.48 $\pm$ 0.43	-0.04 $\pm$ 0.22	0.199
Hemoglobin (g/dL)	13.29 $\pm$ 1.46	13.45 $\pm$ 1.52	0.16 $\pm$ 0.68	13.11 $\pm$ 1.47	13.14 $\pm$ 1.38	0.02 $\pm$ 0.64	0.222
Hematocrit (%)	39.87 $\pm$ 4.17	39.69 $\pm$ 4.17	-0.18 $\pm$ 1.98	39.49 $\pm$ 3.96	39.06 $\pm$ 3.60	-0.43 $\pm$ 1.94	0.452
Platelets count ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	281.49 $\pm$ 51.36	290.81 $\pm$ 57.92	9.33 $\pm$ 25.29	295.79 $\pm$ 56.85	296.34 $\pm$ 58.49	0.56 $\pm$ 26.06	0.045*
Albumin (g/dL)	4.35 $\pm$ 0.25	4.27 $\pm$ 0.23	-0.08 $\pm$ 0.20	4.38 $\pm$ 0.23	4.26 $\pm$ 0.23	-0.12 $\pm$ 0.19	0.293
Total bilirubin (mg/dL)	0.65 $\pm$ 0.25	0.65 $\pm$ 0.26	0.00 $\pm$ 0.23	0.65 $\pm$ 0.27	0.66 $\pm$ 0.25	0.01 $\pm$ 0.23	0.856
ALP (IU/L)	178.99 $\pm$ 40.45	184.20 $\pm$ 43.44	5.21 $\pm$ 24.90	176.90 $\pm$ 45.31	185.97 $\pm$ 57.09	9.07 $\pm$ 28.40	0.394
AST (IU/L)	21.43 $\pm$ 6.25	21.70 $\pm$ 6.69	0.27 $\pm$ 5.88	23.19 $\pm$ 9.15	23.60 $\pm$ 8.96	0.41 $\pm$ 6.66	0.893
ALT (IU/L)	23.36 $\pm$ 13.18	23.00 $\pm$ 15.69	-0.36 $\pm$ 9.71	22.57 $\pm$ 15.29	23.47 $\pm$ 16.54	0.90 $\pm$ 8.60	0.419
Gamma-GT (IU/L)	29.99 $\pm$ 19.15	31.40 $\pm$ 22.12	1.41 $\pm$ 9.74	26.99 $\pm$ 16.70	27.40 $\pm$ 16.65	0.41 $\pm$ 9.36	0.537
Glucose (mg/dL)	89.74 $\pm$ 10.17	84.47 $\pm$ 12.45	-5.27 $\pm$ 8.19	86.10 $\pm$ 9.33	81.09 $\pm$ 8.58	-5.01 $\pm$ 8.54	0.856
BUN (mg/dL)	11.28 $\pm$ 2.44	11.65 $\pm$ 2.73	0.37 $\pm$ 2.70	11.93 $\pm$ 2.40	11.21 $\pm$ 2.64	-0.71 $\pm$ 2.73	0.020*
Creatinine (mg/dL)	0.84 $\pm$ 0.16	0.85 $\pm$ 0.14	0.02 $\pm$ 0.08	0.80 $\pm$ 0.12	0.81 $\pm$ 0.13	0.00 $\pm$ 0.09	0.375
Hs-CRP (mg/L)	1.24 $\pm$ 1.12	1.27 $\pm$ 1.40	0.03 $\pm$ 1.02	1.59 $\pm$ 2.46	1.58 $\pm$ 2.22	-0.01 $\pm$ 2.35	0.900

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

5-*u*RCK: unripe *Rubus Coreanus* extract, WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, ALP: alkaline phosphatase, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, gamma-GT: gamma-glutamyl transferase, BUN: blood urea nitrogen, Hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein.

Analyzed by independent t-test for change value between the groups, \* $p<0.05$ .

내에서 변동된 수치로서 임상적으로 유의할 만한 변화는 아닌 것으로 판단하였다. 이 외의 혈액검사상 WBC, RBC, hematocrit, total bilirubin, ALP, gamma-GT, ALT, AST, glucose, creatinine, high sensitivity C-reactive protein 등의 항목을 비교한 결과 시험군 및 위약군의 인체 적용시험 제품의 섭취 전·후에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table III).

## 고찰»»»»

복분자(*Rubus coreanus*)는 최근 대사성질환 예방 및 개선을 위한 새로운 기능성 소재로 많은 관심을 받고 있는데, 실제로 오랫동안 동아시아 전역에서 기관지 장애와 염증치료에 사용되었으며, 특히 미숙과 복분자는 전통의학 치료제로 사용되어 왔다<sup>9,23,24</sup>. 이러한 복분자에는 폴리페놀과 플라보노이드, 안토시아닌 등 다양한 생리활성 물질을 함유하고 있어 항콜레스테롤 및 체지방 감소 효과 등 다양한 생리활성에 대한 효능이 보고된 바 있다<sup>15-26</sup>. 특히, 동일한 추출공정으로 제조된 미숙과 복분자 추출물은 항콜레스테롤 활성을 기반으로 식품의약품안전처로부터 건강기능식품으로 인정(제2021-2호)받은 바 있다. 이에 따라 선행 연구된 비임상 항콜레스테롤 및 항비만 활성을 토대로 인체에서의 미숙과 복분자의 체지방 감소 효능을 평가하고자 본 임상 연구를 수행하였다.

본 임상연구는 체지방 감소 건강기능식품 개발을 위한 연구로써 선행연구에서 지질대사 개선 및 체지방 개선 활성을 보인 5-*u*RCK를 연구대상자들이 12주 동안 경구섭취한 후 BMI, BFM, PBF 및 혈액학적 분석 등을 통해 그 가능성을 평가하였다. 이를 위해 만 19세 이상 70세 미만의 남성 또는 여성 중 비만에 해당되는 BMI 25.0~34.9 kg/m<sup>2</sup>이며 PBF가 남성 25%, 여성 30% 이상인 대상자를 모집 및 등록하였다. 등록된 총 140명의 연구대상자 중 70명이 시험군, 위약군에 70명이 무작위 배정되었다. 시험군 또는 위약군은 1일 1회, 800 mg 1정을 12주 동안 경구 섭취한 후 1차 및 2차 유효성 평가지표에 대한 평가를 시행하였다.

1차 유효성 평가지표인 전신 총 BFM과 PBF의 변화량을 시험 전후 비교하였을 때 군 간에 유의한 차이는

없었으나 상체와 하체로 구분하여 분석했을 때 상체의 BFM이 통계적으로 유의하게 감소하였고, 몸통(trunk) 부위의 BFM과 PBF이 통계적으로 감소되는 경향을 보였다(Fig. 3). 이들 결과는 5-*u*RCK 섭취가 지방세포로의 지방축적을 효과적으로 억제하여 항비만 효과를 나타낼 수 있음을 보여주고 있다. 실제 임상시료를 투여한 선행 *in vitro* 및 *in vivo* 연구에서 5-*u*RCK은 지방세포 분화 촉진 인자인 peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ )와 이를 조절하는 C/EBP $\alpha$ 와 sterol regulatory element-binding protein 1 발현을 억제함은 물론 acetyl-CoA carboxylase 및 fatty acid synthase 발현을 조절하여 지방축적을 억제함으로써 항비만 활성을 보여주었다<sup>17-21</sup>. 또 다른 연구에서도 엘라그산이 PPAR- $\gamma$ , C/EBP $\alpha$  및 중성지방 합성효소들의 발현 억제를 통해 3T3-L1 지방세포의 분화를 억제할 수 있음이 보고되었다<sup>27</sup>.

일반적으로 복부비만을 평가하기 위한 가장 효과적인 방법은 전산화단층촬영법(computed tomography)이지만 방사선 노출의 위험과 상대적으로 비용이 많이 든다는 단점이 있다. 반면에 DEXA는 골량은 물론 BFM과 PBF 뿐만 아니라 상체, 하체 및 몸통의 국소지방량을 각각 구할 수 있다. DEXA 측정법은 피하지방과 내장지방을 직접적으로 구별하지는 않지만 몸통 부위의 지방량(trunk region)을 측정하여 복부 내장지방량을 추정할 수 있다는 장점을 가지고 있다<sup>28,29</sup>. 또한 상체비만(upper body obesity or android-type obesity)에서 확인되는 복부 내장지방 축적은 하체비만(lower body obesity or gynoid-type obesity)보다 건강상에 악영향을 미친다고 보고되었으며<sup>30-32</sup>, 상체의 지방세포는 아드레날린 수용체의 활성으로 음식물 섭취 시 높은 지질 전환율로 인해 복부 내장지방 축적을 보이지만 하체의 지방세포는 낮은 지질 전환율을 가지고 있는 것으로 보고되었다<sup>33</sup>. 본 임상연구에서 5-*u*RCK 섭취 전·후의 몸통 BFM을 비교 평가한 결과에서 통계적으로 유의한 차이를 보이는 경향을 보였다. 더욱이 하체지방에 대한 상체지방의 비율(upper-lower body fat ratio)을 분석한 결과에서 5-*u*RCK 군에서는 감소하고 위약군에서는 증가하여 두 섭취군 간에 유의한 차이가 확인되었다(Fig. 3C). 상체비만에서 확인되는 복부 내장지방 축적은 피하지방 축적보다 건강상에 악영향을 미치는데, 특히 심혈관질환



의 발병위험을 증가시키는 것으로 보고되었다<sup>30)</sup>. 이러한 결과는 5-*u*RCK가 지질대사 조절을 통해 복부 내장 지방 축적을 억제함으로써 상체비만에 특히 효과적일 수 있음을 시사해 주고 있다. 한편 동일한 5-*u*RCK로 수행한 선행 콜레스테롤 개선 활성화와 관련한 비임상<sup>20,21)</sup> 및 임상연구<sup>22)</sup>에서 유의한 효과를 확인하였는데, 본 임상연구에서는 지질대사 지표들의 유의적인 개선효과가 보이지 않았다(Table II). 이는 선행 임상연구의 목적이 콜레스테롤 개선 효과를 보는데 있었기 때문에 정상 범위보다 다소 높은 고콜레스테롤혈증 소견을 보이는 연구대상자들에서 콜레스테롤 개선 효과를 확인할 수 있었던 반면에 본 연구에서는 지질대사 지표들이 대부분 정상범위 이내이면서 비만에 해당하는 대상자들이 참여한 결과인 것으로 생각된다.

이상과 같이 12주간의 5-*u*RCK 섭취로 상체 BFM이 감소되는 것을 통계적 유의수준에서 확인하였고, 비록 전신 BFM 및 PBF, 체중, BMI 지표에서는 군 간에 유의한 차이가 없었지만 동체의 BFM 및 PBF가 경계적 유의수준에서 개선되는 것을 확인하였다. 상체비만 관련 일부지표를 제외하고 통계적으로 유의한 수준의 개선효과를 얻지 못한 이유를 다음과 같은 요인으로 유추해 볼 수 있다. 비만을 개선하기 위해서는 체중감량을 위한 식이요법과 함께 유산소 운동 등의 중재가 필요하다는 것이 최신 지견인데<sup>34)</sup>, 본 임상연구에서는 적극적인 중재 없이 평소의 생활습관을 유지하면서 연구를 수행한 데에 일부 그 원인이 있을 것으로 생각된다. 그리고 상체의 복부 내장지방이 하체지방에 비해 지질 전환율이 높는데 5-*u*RCK가 이러한 지질 전환율을 억제하는 활성화에서 기인할 가능성도 배제할 수 없다. 마지막으로 5-*u*RCK 섭취가 지방합성을 억제하였더라도 복부 내장지방 및 피하지방 개선 활성을 확인하는 데에는 섭취기간이 충분하지 못한 데에 그 원인이 있을 수도 있다. 따라서 적절한 운동처방과 함께 섭취기간을 연장한 추가 임상연구를 통해 확인할 필요가 있을 것으로 생각한다.

결론적으로 5-*u*RCK를 12주 섭취 후에 평상 시 식습관 및 신체활동을 유지하였음에도 불구하고 복부비만을 반영하는 상체 및 몸통 BFM과 PBF 등이 유의하게 개선되거나 개선되는 경향을 보여주었다. 비록 전신 BFM이나 PBF에서 유의적인 개선효과가 없었지만 5-*u*RCK

섭취와 함께 식사조절 및 운동이 병행될 경우 상체비만 개선에 더욱 효과적일 것으로 생각하며, 특히 상체 복부비만이 있는 연구 대상자 및 섭취 기간의 연장을 통한 5-*u*RCK의 복부지방을 비롯한 전신 체지방 개선 효과를 평가하기 위한 후속 연구도 필요할 것으로 생각한다.

## 결론»»»»

원광대학교 한방병원에서 만 19세 이상의 비만 성인 남녀 140명을 대상으로 5-*u*RCK를 12주 섭취하면서 BFM, PBF, 체중, BMI, 허리-엉덩이둘레 및 지질대사 지표를 평가하였다. 연구 기간 동안 스크리닝 방문을 포함한 총 4회의 방문을 통해 계획된 평가지표들을 측정하였고, 이를 통해 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 연구에 참여한 연구 대상자들의 체중 및 BMI 변화량은 시험군에서 통계적으로 군 간에 유의적인 차이가 없었다( $p>0.05$ ).
2. 상체의 BFM은 시험군에서 감소되고 위약군에서 증가하여 통계적으로 군 간에 유의적인 차이를 보여주었다( $p<0.05$ ).
3. 복부 내장지방을 반영하는 몸통 BFM 및 PBF 지표가 군 간 비교에서 유의적으로 개선되는 경향을 보여주었다(각각  $p=0.070$ ,  $p=0.082$ ).
4. 허리둘레, 엉덩이둘레 및 허리-엉덩이 둘레비는 군 간 유의적인 차이가 없었다( $p>0.05$ ).
5. 혈중 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤 농도는 군 간 유의적인 차이가 없었다( $p>0.05$ ).
6. 이상반응 모니터링, 진단검사의학 검사, 활력징후 및 심전도 등의 안전성 지표에서 유의할 만한 변화 혹은 차이가 없었다.

이상의 결과에서 5-*u*RCK는 상체비만 개선에 도움을 줄 수 있을 것으로 판단되며, 안전성 지표에서 임상적으로 유의할 만한 변화나 차이가 없어 안전한 체지방 감소 특히 복부비만 개선에 도움을 줄 수 있는 안전한 건강기능식품 소재라고 판단한다.

## References>>>>

1. Bouchard C, Bray GA, Hubbard VS. Basic and clinical aspects of regional fat distribution. *Am J Clin Nutr.* 1990;52:946-50.
2. Prineas RJ, Folsom AR, Kaye SA. Central adiposity and increased risk of coronary artery disease mortality in older women. *Ann Epidemiol.* 1993;3:35-41.
3. Hennes MM, O'Shaughnessy IM, Kelly TM, LaBelle P, Egan BM, Kissebah AH. Insulin-resistant lipolysis in abdominally obese hypertensive individuals: role of the renin-angiotensin system. *Hypertension.* 1996;28:120-6.
4. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martinez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med.* 2003;14:101-6.
5. Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Artherosclerosis.* 1990;10:493-6.
6. Bhat SP, Sharma A. Current drug targets in obesity pharmacotherapy - a review. *Current Drug Targets.* 2017;18(8):983-93.
7. Ministry of Food and Drug Safety, National Food Safety Information Service. 2020 Health functional food production performance. Osong:Ministry of Food and Drug Safety, National Food Safety Information Service. 2020:567-630.
8. Ahmad M, Masood S, Sultana S, Hadda TB, Bader A, Zafar M. Report: antioxidant and nutraceutical value of wild medicinal Rubus berries. *Pak J Pharm Sci.* 2015;28:241-7.
9. Moon GS. Constituents and uses of medicinal herbs. Ilweolseogak Seoul Korea. 1991:310-1.
10. Cho YJ, Chun SS, Kwon HJ, Kim JH, Yoon SJ, Lee KH. Comparison of physiological activities between hot-water and ethanol extracts of Bokbunja (*Rubus coreanus* F.). *J Korean Soc Food Sci Nutr.* 2005;34(6):790-6.
11. Yang JW, Choi IS. Comparison of the phenolic composition and antioxidant activity of Korean black raspberry, Bokbunja, (*Rubus coreanus* Miquel) with those of six other berries. *CyTA J Food.* 2017;15:110-7.
12. Bhandary B, Lee GH, Marahatta A, Lee HY, Kim SY, So BO, Kwon JW, Song JY, Lee HK, Kim HR, Chae SW, Chae HJ. Water extracts of immature *Rubus coreanus* regulate lipid metabolism in liver cells. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(11):1907-13.
13. Choung MG, Lim JD. Antioxidant, anticancer and immune activation of anthocyanin fraction from *Rubus coreanus* Miquel fruits (Bokbunja). *Korean J Med Crop Sci.* 2012;20:259-69.
14. Lee KH, Kim S. Comparison of ellagic acid contents in Korean and Chinese cultivated species of unripe black raspberries. *Korean J Food Preserv.* 2018;25:549-56.
15. Park S, Lee KH, Kang WS, Kim JS, Kim S. Endothelium-dependent and endothelium-independent vasorelaxant effects of unripe *Rubus coreanus* Miq. and *Dendropanax morbiferus* H. Lévl. extracts on rat aortic rings. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1):190.
16. Shen L, Gwak SR, Joo JC, Ha KC, Park YK, Kim S, Park SJ. Effectiveness and safety of hwangchil-unripe Bokbunja extract mixture on blood pressure: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Med Food.* 2021;24(3):258-66.
17. Jung MA, Cho SH, Lee SY, Kim JH, Kim YS, Oh K, Yoo GS, Lee DW, Kim S. Anti-obesity effects on unripe *Rubus coreanus* Miquel extract in high fat diet-induced obese mice. *IJBcRR.* 2015;5:20-6.
18. Oh DR, Kim Y, Choi EJ, Lee H, Jung MA, Bae D, Jo A, Kim YR, Kim S. Antiobesity effects of unripe *Rubus coreanus* Miquel and its constituents: an in vitro and in vivo characterization of the underlying mechanism. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:4357656.
19. Kim KJ, Jeong ES, Lee KH, Na JR, Park S, Kim JS, Na CS, Kim YR, Kim S. Unripe *Rubus coreanus* miquel extract containing ellagic acid promotes lipolysis and thermogenesis in vitro and in vivo. *Molecules.* 2020;25(24):5954.
20. Jung MA, Cho SH, Lee SY, Kim JH, Oh K, Kim YS, Yoo GS, Lee DW, Kim S. Effects of unripe *Rubus coreanus* Miquel extract on improvement of lipid metabolism in C57BL/6 mice fed a high-cholesterol diet. *J Korean Soc Food Sci Nutr.* 2014;43:650-5.
21. Lee KH, Jeong ES, Jang G, Na JR, Park S, Kang WS, Kim E, Choi H, Kim JS, Kim S. Unripe *Rubus coreanus* Miquel extract containing ellagic acid regulates AMPK, SREBP-2, HMGCR, and INSIG-1 signaling and cholesterol metabolism in vitro and in vivo. *Nutrients.* 2020;12(3):610.
22. Cho JM, Chae J, Jeong SR, Moon MJ, Ha KC, Kim S, Lee JH. The cholesterol-lowering effect of unripe *Rubus coreanus* is associated with decreased oxidized LDL and apolipoprotein B levels in subjects with borderline-high cholesterol levels: a randomized controlled trial. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):166.
23. Lee JE, Park EK, Lee JE, Auh JH, Choi HK, Lee JH, Cho SM, Kim JH. Effects of a *Rubus coreanus* Miquel supplement on plasma antioxidant capacity in healthy Korean men. *Nutr Res Pract.* 2011;5:429-34.
24. Cha HS, Park MS, Park KM. Physiological activities of *Rubus coreanus* Miquel. *Korean J Food Sci Technol.* 2001;33:409-15.

25. Lee SM, You YH, Yoon HG, Kim KM, Park JJ, Kim SO, Ho JN, Lee JM, Shim SI, Jun WJ. Fatigue-alleviating effect on mice of an ethanolic extract from *Rubus coreanus*. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2011;75(2):349-51.
26. Choi HR, Lee SJ, Lee JH, Kwon JW, Lee HK, Jeong JT, Lee TB. Cholesterol-lowering effects of unripe black raspberry water extract. *J Korean Soc Food Sci Nutr*. 2013;42:1899-907.
27. Woo MS, Choi HS, Seo MJ, Jeon HJ, Lee BY. Ellagic acid suppresses lipid accumulation by suppressing early adipogenic events and cell cycle arrest. *Phytother Res*. 2015;29(3):398-406.
28. Svendsen OL, Haarbo J, Hassager C, Christiansen C. Accuracy of measurements of body composition by dual-energy x-ray absorptiometry in vivo. *Am J Clin Nutr* 1993;57(5):605-8.
29. Jebb SA. Measurement of soft tissue composition by dual energy X-ray absorptiometry. *Br J Nutr*. 1997;77(2): 151-63.
30. Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, Islam AH, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, Fujioka S, Tarui S, Matsuzawa Y. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis*. 1994;107(2):239-46.
31. Vanhala MJ, Kumpusalo EA, Pitkajarvi TK, Takala JK. 'Metabolic syndrome' in a middle-aged Finnish population. *J Cardiovasc Risk*. 1997;4(4):291-5.
32. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998;280(21):1843-8.
33. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue--link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(2):90-100.
34. Shin SM. Management of overweight and obesity: review of the "2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of over-weight and obesity in adults". *Korean J Med*. 2014;82(2):136-41.