

종설

건강기능식품의 체중 감량 효과

주남석

아주대학교병원 가정의학과

The Effect of Health Functional Food on Body Weight Reduction

Nam-Seok Joo

Department of Family Practice and Community Health, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Obesity is a serious health concern, which has been linked to an increased risk for cardiovascular diseases and some cancers. The traditional obesity control program is expensive. Moreover, it is difficult to maintain a healthy body weight as well as reduce body fat. The long-term use of effective and tolerable medication is carefully recommended to control body weight. In addition to obesity control medications, health functional foods, related to body weight control, have become popular in the commercial market. Known mechanisms include lipolysis, appetite control, inflammation reduction, and lean body mass maintenance. Previous clinical trials have documented the efficacy of some health functional foods; however, there are limitations. Studies on the potential roles and efficacy of some health functional foods, including caffeine, green tea, protein supplement, probiotics, and arginine, were reviewed. More large-scale and randomized placebo-controlled trials should be conducted eventually.

Keywords: Obesity, Lipolysis, Appetite, Inflammation, Functional food

Received November 28, 2022
Revised December 9, 2022
Accepted December 13, 2022

Corresponding author

Nam-Seok Joo

Department of Family Practice and Community Health, Ajou University School of Medicine, 164 Worldcup-ro, Youngtong-gu, Suwon, Korea

Tel: +82-31-219-5324

E-mail: jchcmc@hanmail.net

서론

비만은 심혈관질환과 같은 만성 질환뿐만 아니라, 암을 포함하여 우리 몸에 생기는 다양한 질환의 원인으로 알려져 있다.¹ 그래서 적극적인 체중 관리를 통한 체지방 감소에 중점을 둔 치료가 꼭 필요하며, 약물치료, 운동치료, 인지행동치료와 같은 전통적인 비만 관리법에 최근에는 수술적 치료가 일부 보편이 되면서 고도비만 관리에도 도움이 되고 있다. 약물치료는 환자들이 아주 선호하는 비만 치료의 방법이며, 최근에는 부작용이 없거나 환자가 견딜 수 있다면 장기간의 약물치료 또한 조심스럽게 권유되고 있다. 하지만, 약제의 부작용, 비싼 약값 등 장기간의 약물 치료에 걸림돌이 되는 부분이 있으며, 환자들 역시 단기간 체중 감소를 목적으로 내원하는 경우가 많고, 장기간 치료를 유지하는 것이 쉬운 편은 아니다. 그런 과정에서 체중의 재증가를 경험하

게 되며 환자들이 가지고 있는 다양한 사회적 인자들 또한 체중을 감량하거나 빠진 체중을 유지하는 것을 힘들게 한다. 전통적인 비만 치료에 사용이 되는 약물들은 거의 식욕 조절에 관여하는 약제들이다.² 식욕을 줄이거나 포만감을 늘려 식사량이 감소하게 되면 체중 감량에 아주 큰 도움이 된다. 즉, 먹는 양을 조절해 주는 것이 현재까지 아주 좋은 효과를 보고 있고 가장 많이 사용되는 비만 치료 방법이다. 즉, 식사량이 줄게 되면, 우리 몸에 축적된 체지방이 산화되어 우리 몸에 필요한 에너지를 공급하면서 체지방과 체중이 감소한다.³

전통적인 약제와 더불어, 건강기능식품 시장 규모가 5조를 넘어서고 있으며, 비만 보조제로 쓰이는 건강기능식품 역시 그중에 큰 부분을 차지할 것으로 보인다. 전통적인 비만 치료에 반응이 좋은 환자들에게 건강기능식품은 굳이 쓸 필요가 없을 것이며, 건강기능식품만 처방해 달라고 내원하는 환자 또한 없을 것이다. 그렇다면, 비만 치료에 병행하

는 혹은 체중 감량에 일부 도움이 된다고 알려진 건강기능식품은 어떤 기전을 가지고 있으며, 체중 감량에 대한 기존 연구 결과는 어떤지 살펴볼 필요가 있다. 본 글에서는 caffeine, L-carnitine, green tea, TCA (tricarboxylic acid) cycle의 기능을 올리는 다양한 비타민과 미네랄과 갈색지방산 발현 증가에 관여하는 fucoxanthin, 최근에 연구 결과가 계속 발표되고 있는 유산균, 운동 보조제품으로 알려진 단백질 제제, 체내 지방 대사에 관여하는 오메가3지방산, 기타 미토콘드리아 기능을 올리는 nitric oxide (NO) 전구체인 알기닌과 세로토닌의 원료인 트립토판에 대한 발표된 연구 결과를 토대로 리뷰해 본다.

본 론

1. 카페인(Caffeine)

요즘 일반인들이 아주 쉽게 섭취하는 것이 바로 카페인 음료이다. 커피, 에너지 드링크, 일부 자양강장제 내에 카페인과 함께, 흔히 마시는 차에도 일부 함유되어 있다. 일반적으로 하루 한두 잔의 아메리카노에 들어있는 커피 함량이 100–300 mg여서 카페인을 통한 연구에서 사용된 하루 200 mg의 카페인과 비교해 보면 충분한 카페인 공급이 될 수 있다. 90명의 비만 대상자에게 2주간 하루 200 mg의 카페인과 20 mg의 에페드린을 무작위로 투여한 연구에서는 렙틴A-200 (2%감량)을 투여한 것보다 더 큰 체중감량(5–6%감량)의 결과를 보였다.⁴ 이 연구에서 특이한 점은, 식욕 기전에 관여하는 렙틴 제제와 병용하였을 경우에 추가적인 체중 감소가 없었다는 것이다. 물론, 이 연구에서는 에페드린이 함께 함유된 카페인이었기 때문에 교감신경계 항진이 카페인 단독 제제보다 더 컸을 가능성은 있다. 또 다른 연구에서는, G-hesperidin 500 mg에 카페인 섭취량을 25, 50, 75 mg을 12주간, 체질량지수 24–30 kg/m²의 대상자들에게 무작위로 병행시켰을 경우, 카페인 함량이 클수록 피하지방면적, 총지방면적의 감량이 더 컸다.⁵ 카페인의 경우, 앞서 언급한 adenylate cyclase를 활성화하는 자극으로 작용하거나, 교감신경계 자극으로 인한 지방세포 표면의 β -adrenergic 수용체 활성화와 관련이 있을 수 있으나 장기간의 카페인 사용은 오히려 교감신경계의 활성화 감소를 유발^{6,7}할 수 있기 때문에 주의를 기울여야 한다는 의견도 있으니, 과도한 양의 카페인 섭취나 교감신경계의 과도한 활성화가 문제가 될 수 있는 질환(심혈관질환, 고혈압, 수면장애 등)을 가진 비만 환자들에게는 주의를 기울여야 한다.

2. 카르니틴(L-Carnitine)

에너지 대사적인 측면에서 카르니틴은, 지방산의 산화가 많이 일어나는 세포(심근 및 근육) 내부로 자유지방산이 유입되면, 세포 내에 존

재하는 미토콘드리아의 내막으로 자유지방산의 이동하는 카르니틴 셔틀의 원료이다. 따라서, 자유지방산이 이 셔틀을 통해 미토콘드리아 내막으로 이동하면 베타산화가 원활하게 일어나게 된다는 것이다.⁸ 카르니틴에 대한 기존 연구들에서 부정적인 연구 결과도 있었지만, 일부에서는 긍정적인 효과를 보이는 결과도 있었다. 1,000 mg의 카르니틴을 12주간 경구로 섭취시켰을 경우에, 체중(P = 0.052)과 허리둘레(P = 0.081)는 경향성을, 체질량지수는 위약에 비해 유의한 감소(P = 0.027)를 보였다.⁹ 또, 다낭성난소증후군을 가진 여성을 대상으로 메트포르민과 병행했을 경우, 메트포르민과 병용군에서 대사적인 유의성이 더 좋은 결과를 보였다.¹⁰

3. Fucoxanthin

추위노출은 체내 갈색지방 발현에 도움을 준다.^{11,12} 즉, 유아의 체내 열생산용으로 쓰였던 갈색지방은 성인이 되면서 혹은 따뜻한 환경속에서 지내다 보니 퇴화가 된다. 그렇지만 최근의 연구에서 추위 노출은 비만세포의 전구세포를 자극하여 백색지방으로의 발현을 갈색지방으로의 발현 쪽으로 옮겨갈 수 있으며, 체중이 적은 날씬한 사람들에서 이런 갈색지방의 발현이 훨씬 많다는 것이다.^{13,14} 환경적인 외부 추위 노출 외에도 fucoxanthin을 함유한 갈조류 유래의 식품을 섭취시켰을 경우에 ¹⁸F-FDG (fluorodeoxyglucose)-PET (positron emission tomography) 검사를 통해서 갈색지방이 발현되는 것을 보고한 결과들이 있었다.¹⁵ 우리나라 자료에도 비만한 여성에서 fucoxanthin을 통해 갈색지방이 추위노출과 관계없이 발현됨을 보고하였다.¹³ 체중감량 효과를 평가한 동물 실험에서는 fucoxanthin을 섭취 시킨 쥐에서 그렇지 않은 쥐보다 체중감량 효과가 일부 있는 것을 보고하였고,¹⁶ 비알콜성지방간을 가진 42명의 대상자에게 2주간 fucoxanthin을 투여한 군에서 아디포넥틴과 렙틴 농도가 6개월 후 증가하는 것을 보였다.¹⁷ 물론 체중 감량에 대한 결과는 없지만 체내 에너지 대사와 식욕 조절에 관여하는 아디포넥틴과 렙틴 농도에 일부 영향을 주었다는 것은 fucoxanthin이 체지방 감소에 어떤 효과가 있는지를 확인하는 추가 연구의 필요성을 보여준다.

4. 녹차(Green tea)

녹차 안에는 epigallocatechin-3-gallate (EGCG)라는 폴리페놀이 풍부하여 항산화 효과로 건강보조식품으로 선호되고 있다. 물론, 과량의 녹차 섭취는 간에 위해를 줄 수 있음을 보고한 자료도 있었지만,¹⁸ EGCG는 장에서 흡수가 잘 되는 편이 아니고, 녹차를 간독성이 생길 때까지 과량을 섭취하는 사람도 흔치 않다. 녹차나 포도씨, 감황에 포함된 폴리페놀은 염증을 감소시키며, 음식 섭취량을 줄이는 것과 동

시에 에너지 소비를 늘리는 작용이 있다고 한다. 즉, 이런 성분들이 체내 지방 대사에 관여한다고 알려져 있을 뿐만 아니라,¹⁹ 최근 연구에 따르면, 규칙적인 녹차 섭취는 렙틴 농도를 조절하며, 청소년들의 사춘기 발현에 관여하는 시스템과 관련이 있다고 보고하였다.²⁰ The Minnesota Green Tea Trial에서는 937명의 폐경 여성에게 12개월 동안 843 mg의 EGCG를 섭취 시켰을 경우, 위약보다 유의한 체중 감량은 보이지 않았지만 체질량지수가 30 kg/m² 이상인 대상자들에서 체지방량이 감소하는 패턴을 보였다.²¹ 또, 비만 소녀들을 대상으로 12주간 디카페인 녹차를 섭취 시켰을 경우, 대조군에 비해 체질량지수 및 허리둘레가 일부 감소하는 결과를 보였고,²² 60명의 일본인 대상자들에서 12주간 146 mg의 EGCG 섭취는 위약에 비해 체중 변화량, 체질량지수, 내장지방량 등의 감소가 유의했음을 보고하였다.²³ 녹차 또한, 카페인 성분을 소량 함유하고 있기 때문에 과량의 녹차 섭취는 주의를 기울이는 것이 좋다.

5. 단백질 보충제(Protein supplement)

탄수화물이 주식인 우리나라에서 상대적으로 단백질 섭취량이 적은 것은 어떻게 보면 당연한 문제이며, 체지방 감량에 효과적인 저탄수화물 식사²⁴에서 늘릴 수 있는 거대영양소는 단백질 섭취를 어느 정도 증가시키는 식단이다. 그렇지만, 일상생활에서 단백질 섭취량 증가는 쉽지 않다.²⁵ 최근에 헬스 및 피트니스의 유행으로 인하여 단백질 보충제가 인기가 있고, 운동기능 향상과 근력 향상을 위하여 꾸준히 단백질 보충제가 선호되고 있다. 특히 근육에 도움이 되는 Branched Chain Amino Acid (BCAA)를 구성하는 단백질 보충제는 근육 감소를 예방하는 효과를 보였던 국내 연구가 있었고,²⁶ BCAA를 꾸준히 섭취시키면 호흡상계수(Respiratory Quotient, RQ)가 감소하여 지방을 에너지원으로 사용하는 체질로 일부 변화됨을 보고하였다.²⁷ 그렇지만, 식물성 단백질에 대한 평가는 일부 경향성만 보였을 뿐, 유의한 체성분 변화는 없었다.²⁸ 체중 감량의 효과에 대한 연구는 아직 많지 않으며 대개 운동을 병행하여 단백질 보충제를 섭취시킨 연구가 많기 때문에 결론을 내리기에는 물의가 있다. 또한 신기능 저하자의 과도한 단백질 보충제는 신기능을 악화시키는 원인이기 때문에 주의를 필요로 한다.

6. 유산균(Probiotics)

최근에 알려진 장뇌축(Gut-Brain Axis)은 장내세균과 뇌의 신경전달물질간의 상호작용이 전신적인 상태와 큰 관련이 있다는 보고가 많다.²⁹ 즉 장내 환경에 따라 체중이 증가할 수도 감소할 수도 있다는 것이며, 장내 거주하는 장내 세균의 부산물인 단쇄지방산들(short chain fatty acids)의 형성은 장내 식욕 조절 호르몬들의 분비 및 뇌에서 식

욕 조절 기전에 관여할 수 있다는 것이다.³⁰ 또 장내세균 불균형은 만성염증의 원인이 되며 미토콘드리아 기능 감소 및 체내 산화스트레스 증가가 일어나기도 한다.³¹ 최근에 보고된 몇 개의 연구는 앞으로, 유산균을 통한 장내 환경 개선이 체중 감소를 일으킬 수 있는 근거를 제공하고 있다. 먼저, Lactobacillus sakei를 이용한 국내 위약 대조 연구에서(12주간 체질량지수 25 kg/m² 이상의 비만환자 114명을 대상으로 한 이중맹검연구) 위약대비 체지방, 허리둘레, 내장지방이 통계적으로 유의한 감소를 보였다. 물론, 수치적으로는 큰 변화는 아닐지라도 이중맹검을 통한 연구이므로 어느 정도 근거를 마련한 셈이다.³² 또 다른 연구에서는 Saccharomyces boulardii와 몇 가지 미네랄(구리, 아연, 망간)의 병합은 위약과 비교해서는 통계적인 유의성이 없었지만, 중재군에서 체지방이 감소하는 결과를 보고하였다.³³ 올해 발표된 국내연구에서는 Limosilactobacillus fermentum을 이용하여 100명의 대상자에게 12주 동안 중재를 하였고, 위약군에서는 유의한 변화가 없는 것과는 대조적으로 중재군에서 체지방, 체중의 변화가 유의하게 감소하였다.³⁴

7. 알기닌(Arginine)

알기닌은 혈관 내피세포에서 nitric oxide synthase (NOS)에 의해 nitric oxide (NO)를 만드는데 필요한 아미노산이다. 이때 만들어진 NO는 전통적으로 알려진 혈관 확장 기능 외에 미토콘드리아를 합성하는 자극이 되며, 체지방 산화를 증가시킨다고 알려져 있다.³⁵ 또한, 에스트로젠은 혈관 내에서 NOS를 자극하여 알기닌으로부터 NO를 적절하게 만들도록 하며, 폐경 후 감소한 에스트로젠은 이런 NO합성이 줄어들어 폐경 여성의 비만을 설명하는 하나의 원인이라고 알려져 있다.³⁶ 물론, 폐경으로 인한 에스트로젠의 에너지 대사 및 식욕 조절 기능 감소도 큰 원인이다.³⁷ 최근에 발표된 메타 분석에 따르면, L-arginine 섭취군에서 유의하게 허리둘레 감소를 보였다고 하였다.³⁸ 또한, 고농도 경구용 알기닌 제제(9 g arginine + 21 g leucine)를 통한 연구에서도 대조군보다 체성분이 유의하게 호전되는 것을 보고하였다.³⁹ 현재 시중에서 구입가능한 제품이 알기닌 4 g~5 g정도이니 9 g을 이용한 연구와 비교하여 상대적으로 적은 용량이지만 상용량(1~4 g)을 통한 체지방 감소 효과를 밝히는 추후 연구가 필요하다.

8. 미토콘드리아 기능 향상을 위한 보조제들

축적된 지방이 자유지방산으로 전환되어 산화를 위해 심근이나 근육세포로 전달이 되면, 세포 내 소기관인 미토콘드리아 내막으로 유입이 된다. 이후에 베타산화를 거치면서 생성된 acetyl-CoA는 TCA Cycle을 거치면서 형성된 전자를 함유한 기질들을 전자전달계로 전달

하게 되며, 이런 일련의 과정을 거치면서 ATP synthase를 활성화시켜 에너지, 즉 ATP를 형성한다. 즉, ATP를 요구하는 체내의 환경이 만들어져야 한다. 만약 ATP를 요구하는 환경이 만들어지지 않으면 TCA Cycle이 에너지 합성을 위한 방향으로 가지 못하며, 남은 기질들은 세포질로 다시 빠져나가 지방을 합성하는 방향으로 가게 된다.⁴⁰ 따라서, ATP를 만드는 요구는 식사량 감소 및 활동량 증가 및 운동을 통한 음성 에너지 균형(negative energy balance)가 이루어져야 하며, 세포 내 미토콘드리아 수와 기능이 정상적이라면 지방 산화가 잘 이루어질 것이다. 그렇지만, 비만 환자에서 체지방 산화의 기능은 감소되어 있으며,⁴¹ 미토콘드리아 기능 감소로 인한 인슐린 저항성 및 당뇨 발생의 위험도가 증가한다.³ 미토콘드리아 기능 감소는 비만 발생의 결과인지 원인인지 아직 명확한 인과 관계를 밝히기는 힘들며, 지방 산화의 간접적인 지표인 소변 내 케톤 유무를 통한 연구에서는 대사적으로 건강하지 못할수록 소변 내 케톤뇨가 덜 나오며,⁴² 케톤뇨가 나올 경우에 체중 감량의 효과가 훨씬 크다는 것을 알 수 있다.⁴³ 즉, 건강한 미토콘드리아가 그 기능을 잘할수록 지방 산화가 잘 된다는 것이다. 불행하게도 미토콘드리아는 노화를 거치면서 그 수와 기능이 떨어진다.⁴⁴ 뿐만 아니라, 체내 산화스트레스가 증가하는 상황(비만, 인슐린 저항성, 비알콜성 지방간 등)이면 미토콘드리아 기능 저하가 있다고 한다.⁴⁵ 미토콘드리아 기능 향상을 위해서 사용되는 비타민, 미네랄은 대개 거대 영양소가 잘 처리되는 과정과 TCA Cycle 및 전자전달계에 작용하는 것으로 이해하면 된다. 여기에는 다양한 비타민B계열(B1, B2, B3, B5)과 비타민C, 마그네슘, 알파리포산, 코엔자임Q10과 망간 등이 있다.⁴⁶ 이런 영양소들은 주사 혹은 경구로 섭취를 할 수 있다. 그렇지만, 이에 대한 연구는 부족한 편이며, 정확한 체중 감량 효과를 증명할 만한 자료도 없다. 따라서, 추후, 환자 대조군 연구 및 가능하다면 이중맹검을 통한 연구가 필요하다.

9. 비타민D

지용성 비타민 중의 하나인 비타민D는 전통적인 뼈 건강에 대한 것 외에 최근에 많은 연구가 대사, 면역 관련 등 아주 다양한 분야에서 연구 결과들이 쏟아져 나오고 있다. 비타민D가 지용성이기 때문에 지방 세포로 유입이 되며, 체지방량이 많을수록 비타민D의 혈중 농도가 낮다고 하였다.⁴⁷ 하지만 최근 연구 결과에 따르면, 비타민D의 혈중 농도가 낮을수록 지방산 합성이 증가하고 지방산 산화는 감소하여 체지방이 더 늘어날 수 있다고 하였다.⁴⁸ 작은 용량이지만 하루 1,000 단위의 비타민D를 12주간 복용시켰을 경우, 위약군에 비해 체지방이 감소하였다는 보고가 있었다.⁴⁹ 비만 환자의 경우, 상용량의 2-3배 정도의 비타민D가 필요하므로,⁵⁰ 이런 용량을 통한 체지방 감소 효과를 검증하는 연구가 필요하다.

10. 오메가3 지방산(omega 3 fatty acid), 트립토판(tryptophan)

오메가3지방산은 혈관 건강을 비롯하여 다양한 보조제로 쓰이고 있다. 특히, 최근에는 체내 대사에 관여하는 시그널(AMPK [AMP-activated protein kinase] 증가, NF- κ B [nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells] 감소, 아디포넥틴 증가 등)과의 연관성을 보고하고 있어서 체중 조절에도 일부 연관이 있을 수 있다는 것이다.⁵¹ EPA 580 mg과 DHA 390 mg을 이용한 12주 중재 연구에서 중재군에서 체지방량 및 복부지방량의 감소를 보고하였다. 추후, 다양한 양의 오메가3지방산을 이용한 중재 연구를 기대한다.⁵² 트립토판(tryptophan)은 세로토닌의 전구물질이며, 장내 세포에서 분비되는 세로토닌의 원료이다. 이렇게 분비된 세로토닌의 일부는 뇌로 전달되어 식욕 조절의 기전에 관여할 수 있다는 것이다.²⁹ 소규모(20명)로 진행된 연구에서는 CCK (cholecystokinin) 증가, GLP-1 (glucagon-like peptide 1) 증가세를 보였고,⁵³ 이러한 결과가 체중 감소에 도움이 될지에 대한 것은 추가 연구가 필요하다.

11. 요약

본문에서 나열한 건강기능식품 중, 비만 보조제로 그 기전이 있거나, 임상 연구 결과가 일부 있는 것을 살펴보고, 주로, 유의한 체중 감소 효과가 있는 것을 토대로 정리하였다. 각 식품 중 연구가 아직은 미진할 부분이 많았고, 체중감량 효과를 단정하기에는 많은 한계가 있는 연구들이었다. 그중에서도, 카페인, 녹차, 유산균 등이 일부 효과가 있다는 연구가 있었고, 다른 것들은 그 효과가 미미하였다. 또한, 이들의 실제 효과는 섭취 열량 감소, 활동량 증가를 포함한 운동량 증가로 인한 이차적인 효과일 수도 있고, 대상자 수가 적어서 그 효과가 덜 나타났을 경우도 배제할 수 없기 때문에 철저한 이중 맹검을 통한 임상 연구를 통해 결과 해석이 필요하다.

결론

건강기능식품 중, 비만 보조제로 쓰이는 제품들은 상당히 오랫동안 일반인들의 체중 조절 보조제로 쓰여오고 있으며, 일부는 체지방 조절, 지방 대사, 식욕 조절 감소 등에 관여하는 다양한 기전들이 보고되고 있다. 다만, 약제와 같은 허가된 제품이 아니기 때문에 대규모의 임상 연구 결과가 미진한 부분이 많고, 우리 인체 내에서 작용하는 그 기전들을 근거로 하거나 소규모의 임상 연구 결과를 통해 임상 의들과 시장에서 이용되고 있다. 체중감소 효과에 대해서는 앞으로 더 좋은 임상 연구 결과가 있어야 할 것이며, 이런 건강기능식품의 작용 기전과 작

용점을 잘 이해하여야 한다. 그리고, 비만 환자들에게 적용할 경우에는 전통적인 치료에 보조적으로 쓰이기 때문에 반드시 섭취 열량 감소와 활동량 증가 및 운동량 증가를 통한 음의 에너지 균형을 이루어야 체내에서 지방 산화 증가의 신호가 활성화되면서 그런 건강기능식품들이 일부 체지방 감소에 도움이 될 가능성이 있다.

이해충돌

이 논문에는 이해관계 충돌의 여지가 없음.

연구비 수혜

없음.

ORCID

Nam-Seok Joo <https://orcid.org/0000-0001-5895-1800>

참고문헌

- Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88.
- Srivastava G, Apovian CM. Current pharmacotherapy for obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:12-24.
- Patti ME, Kahn BB. Nutrient sensor links obesity with diabetes risk. *Nat Med* 2004;10:1049-50.
- Liu AG, Smith SR, Fujioka K, Greenway FL. The effect of leptin, caffeine/ephedrine, and their combination upon visceral fat mass and weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:1991-6.
- Ohara T, Muroyama K, Yamamoto Y, Murosaki S. Oral intake of a combination of glucosyl hesperidin and caffeine elicits an anti-obesity effect in healthy, moderately obese subjects: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutr J* 2016;15:6.
- Green RM, Stiles GL. Chronic caffeine ingestion sensitizes the A1 adenosine receptor-adenylate cyclase system in rat cerebral cortex. *J Clin Invest* 1986;77:222-7.
- Goldberg MR, Curatolo PW, Tung CS, Robertson D. Caffeine down-regulates beta adrenoreceptors in rat forebrain. *Neurosci Lett* 1982;31:47-52.
- Virmani MA, Cirulli M. The role of L-carnitine in mitochondria, prevention of metabolic inflexibility and disease initiation. *Int J Mol Sci* 2022;23:2717.
- Baghban F, Hosseinzadeh M, Mozaffari-Khosravi H, Dehghan A, Fallahzadeh H. The effect of L-Carnitine supplementation on clinical symptoms, C-reactive protein and malondialdehyde in obese women with knee osteoarthritis: a double blind randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;22:195.
- El Sharkwy I, Sharaf El-Din M. L-Carnitine plus metformin in clomiphene-resistant obese PCOS women, reproductive and metabolic effects: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol* 2019;35:701-5.
- van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommel JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009;360:1500-8.
- Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, et al. Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:13-6.
- Schulz TJ, Huang P, Huang TL, et al. Brown-fat paucity due to impaired BMP signalling induces compensatory browning of white fat. *Nature* 2013;495:379-83.
- Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Funayama K, Miyashita K. Fucoxanthin from edible seaweed, *Undaria pinnatifida*, shows antiobesity effect through UCP1 expression in white adipose tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;332:392-7.
- Kim KM, Kim SM, Cho DY, Park SJ, Joo NS. The effect of xanthigen on the expression of brown adipose tissue assessed by ¹⁸F-FDG PET. *Yonsei Med J* 2016;57:1038-41.
- Koo SY, Hwang JH, Yang SH, et al. Anti-obesity effect of standardized extract of microalga *Phaeodactylum tricornutum* containing fucoxanthin. *Mar Drugs* 2019;17:311.
- Agatonovic-Kustrin S, Kustrin E, Gegechkori V, Morton DW. High-performance thin-layer chromatography hyphenated with microchemical and biochemical derivatizations in bioactivity profiling of marine species. *Mar Drugs* 2019;17:148.
- Hu J, Webster D, Cao J, Shao A. The safety of green tea and green tea extract consumption in adults - results of a systematic review. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018;95:412-33.
- Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, et al. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *J Nutr Biochem* 2014;25:1-18.
- Gu Q, Wang X, Xie L, et al. Green tea catechin EGCG could prevent obesity-related precocious puberty through NKB/NK3R signaling pathway. *J Nutr Biochem* 2022;108:109085.
- Dostal AM, Arikawa A, Espejo L, Kurzer MS. Long-term supplementation of green tea extract does not modify adiposity or bone mineral density in a randomized trial of overweight and

- obese postmenopausal women. *J Nutr* 2016;146:256–64.
22. Xie L, Tang Q, Yao D, et al. Effect of decaffeinated green tea polyphenols on body fat and precocious puberty in obese girls: a randomized controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:736724.
 23. Yoshitomi R, Yamamoto M, Kumazoe M, et al. The combined effect of green tea and α -glucosyl hesperidin in preventing obesity: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sci Rep* 2021;11:19067.
 24. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2074–81.
 25. Joo NS, Park YW, Park KH, Kim CW, Kim BT. Application of Protein-Rich Oriental Diet in a community-based obesity control program. *Yonsei Med J* 2011;52:249–56.
 26. Kang Y, Kim N, Choi YJ, et al. Leucine-enriched protein supplementation increases lean body mass in healthy Korean adults aged 50 years and older: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients* 2020;12:1816.
 27. Ooi DSQ, Ling JQR, Ong FY, et al. Branched chain amino acid supplementation to a hypocaloric diet does not affect resting metabolic rate but increases postprandial fat oxidation response in overweight and obese adults after weight loss intervention. *Nutrients* 2021;13:4245.
 28. Li F, Hsueh YT, Hsu Y, et al. Effects of isolated soy protein supplementation combined with aerobic exercise training on improving body composition, anthropometric characteristics and cardiopulmonary endurance in women: a pilot study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:11798.
 29. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The brain-gut-microbiome axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018;6:133–48.
 30. Chambers ES, Morrison DJ, Frost G. Control of appetite and energy intake by SCFA: what are the potential underlying mechanisms? *Proc Nutr Soc* 2015;74:328–36.
 31. Ryu JY, Choi HM, Yang HI, Kim KS. Dysregulated autophagy mediates sarcopenic obesity and its complications via AMPK and PGC1 α signaling pathways: potential involvement of gut dysbiosis as a pathological link. *Int J Mol Sci* 2020;21:6887.
 32. Lim S, Moon JH, Shin CM, Jeong D, Kim B. Effect of *Lactobacillus sakei*, a probiotic derived from Kimchi, on body fat in Koreans with obesity: a randomized controlled study. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020;35:425–34.
 33. Rondanelli M, Miraglia N, Putignano P, et al. Effects of 60-day *Saccharomyces boulardii* and superoxide dismutase supplementation on body composition, hunger sensation, pro/antioxi-dant ratio, inflammation and hormonal lipo-metabolic biomarkers in obese adults: a double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients* 2021;13:2512.
 34. Cho YG, Yang YJ, Yoon YS, et al. Effect of MED-02 containing two probiotic strains, *Limosilactobacillus fermentum* MG4231 and MG4244, on body fat reduction in overweight or obese subjects: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients* 2022;14:3583.
 35. Jobgen WS, Fried SK, Fu WJ, Meininger CJ, Wu G. Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates. *J Nutr Biochem* 2006;17:571–88.
 36. Nevzati E, Shafiqi M, Bakhtian KD, Treiber H, Fandino J, Fathi AR. Estrogen induces nitric oxide production via nitric oxide synthase activation in endothelial cells. *Acta Neurochir Suppl* 2015;120:141–5.
 37. Kozakowski J, Gietka-Czernel M, Leszczyńska D, Majos A. Obesity in menopause – our negligence or an unfortunate inevitability? *Prz Menopauzalny* 2017;16:61–5.
 38. Mousavi SM, Milajerdi A, Fatahi S, et al. The effect of L-arginine supplementation on obesity-related indices: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Vitam Nutr Res* 2021;91:164–74.
 39. Folope V, Meret C, Castres I, et al. Evaluation of a supervised adapted physical activity program associated or not with oral supplementation with arginine and leucine in subjects with obesity and metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Nutrients* 2022;14:3708.
 40. Joo NS. Obesity management by the approach of functional medicine. Seoul: Daehan Medical Books; 2022.
 41. Blaak EE, Hul G, Verdich C, et al. Fat oxidation before and after a high fat load in the obese insulin-resistant state. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1462–9.
 42. Kim BR, Seo JW, Kim SM, Kim KN, Joo NS. The presence of urinary ketones according to metabolic status and obesity. *J Korean Med Sci* 2020;35:e273.
 43. Kim HJ, Joo NS, Kim KM, Lee DJ, Kim SM. Different response of body weight change according to ketonuria after fasting in the healthy obese. *J Korean Med Sci* 2012;27:250–4.
 44. Weindruch R. Caloric restriction and aging. *Sci Am* 1996;274:46–52.
 45. Burgos-Morón E, Abad-Jiménez Z, Marañón AM, et al. Relationship between oxidative stress, ER stress, and inflammation in type 2 diabetes: the battle continues. *J Clin Med* 2019;8:1385.
 46. Joo NS. Clinical functional medicine. Seoul: Doctors Book; 2022.

47. Yeum KJ, Dawson-Hughes B, Joo NS. Fat mass is associated with serum 25-hydroxyvitamin D concentration regardless of body size in men. *Nutrients* 2018;10:850.
48. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A; Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) Group. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl* 2019;9:20-31.
49. Salehpour A, Hosseinpanah F, Shidfar F, et al. A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D₃ supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women. *Nutr J* 2012;11:78.
50. Gallagher JC, Sai A, Templin T 2nd, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:425-37.
51. D'Angelo S, Motti ML, Meccariello R. ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids, obesity and cancer. *Nutrients* 2020;12:2751.
52. Salman HB, Salman MA, Yildiz Akal E. The effect of omega-3 fatty acid supplementation on weight loss and cognitive function in overweight or obese individuals on weight-loss diet. *Nutr Hosp* 2022;39:803-13.
53. Meyer-Gerspach AC, Häfliger S, Meili J, et al. Effect of L-tryptophan and L-leucine on gut hormone secretion, appetite feelings and gastric emptying rates in lean and non-diabetic obese participants: a randomized, double-blind, parallel-group trial. *PLoS One* 2016;11:e0166758.