

총 설

비만 발생의 생리적 요인

최 현 주

데이비스 캘리포니아대학 영양학과

서 론

비만(obesity)은 과영양(overnutrition) 상태로써, 신체 에너지 요구량보다 과잉으로 에너지를 섭취하였을 때 점차적으로 체지방이 축적되어서 체중이 증가하는 영양불량(malnutrition)의 한 형태이다. 비만은 여러가지 질병을 초래하고 있어서, 사회적인 건강문제가 되고 있는데, 고지혈증, 지방간, 신장질환, 심장질환, 당뇨병, 고혈압, 골관절염, 통풍, 수면중 무호흡증후군 등의 질병이 유발되기 쉽다. 또한 마취와 수술시에 감염 및 창상치유 지연, 월경불순 및 과월경증, 임신중 병발증도 정상에 비해 높게 나타나고 있다. 고혈압과 인슐린 비의존성 당뇨병, 고cholesterol혈증은 비만의 정도에 따라서 그 상관성을 볼 수 있고, 체중 감소에 의하여 병의 상태가 호전되었음이 보고된 바 있다. 관상동맥성 심장병의 경우도 비만의 정도와 직접적인 관계가 있으며, 암 역시 비만과 관계가 있어서 비만 남자인 경우에는 결장암, 직장암, 전립선암으로 인해 사망율이 높고, 비만 여자인 경우에는 유방암, 자궁암, 담낭암 등에 의해 사망율이 높은 것으로 알려져 있다^{1, 2, 3)}. 비만은 해부학적으로 분류하거나 발생원인에 의해 분류할 수가 있는데, 해부학적인 분류로서는 요부와 대퇴부에 지방이 많이 축적된 여성비만(gynoid) 타입과 흉부, 복부, 팔에 지방이 많이 축적된 남성비만(android) 타입이 있다. 발생원인적 분류로서는 고지방식이나 고당질식이, 또는 과식으로 인한 비만(dietary obesity), 시상하부가 손상됨으로써 발생한 비만(hypothalamic obesity), 그리고 유전에 의해 발생한 비만(genetic obesity)로 나눌 수가 있다^{4, 5)}.

비만이 발생하는 요인은 심리적 요인, 유전적 요인, 생리적 요인 등으로 크게 분류할 수 있는데, 심리적인 요인으로는 스트레스나 불안, 걱정등을 들수 있으나 정확한 기전은 아직 확실하지가 않다²⁾. 유전적 요인의 경우 그 정확한 발생기전은 아직 안 밝혀지고 있으나 thermogenesis의 장애가 비만유발의 한 원인이 되며⁶⁾, insulin-responsive glucose transporter인 GLUT-4가 지방세포와 골격근에서 증가되었다고 보고된 바 있다⁷⁾. 비만에서 지방대사의 변화는 관여하고 있는 여러 효소들의 활성이 체지방축적이 잘되도록 변화하는 데에 있다. 예를 들면, 지방조직의 lipoprotein lipase(LPL)의 활성이 유전적인 비만이나 뇌의 손상으로 인한 비만에서 증가되었음이 밝혀졌고, 과잉식으로 인한 비만에서는 증가하지 않았다고 알려졌다. 특히 유전적으로 비만인 Zucker (fa/fa) 쥐는 생후 7일이 되었을 때, 즉 아직 hyperphagia 증상이 안 나타나고, 인슐린 수준도 정상일때, 이미 LPL활성이 증가되었음이 밝혀져, 이는 LPL의 중요성을 시사하는 것이다.⁸⁾ 이외에도 지방조직내의 당질대사와 지방대사의 여러 효소의 활성이 증가하는데, 예로써 fatty acid synthetase(FAS), citrate cleavage enzyme(CCE), malic enzyme(ME), glucose-6-P-dehydrogenase(G-6-PDH), 6-phosphogluconate dehydrogenase(6-PGDH), glyceraldehyde-3-P-dehydrogenase 등을 들수 있다. 비만 Zucker쥐의 지방조직내의 lipolysis는 감소함이 알려져 있다. Adenosine은 지방 세포의 lipolysis에 tonic inhibition 작용이 있는데 adenosine A₁ antagonist인 8-phenyl theophylline은 정상쥐에서는 별효과가 없었지만 비만쥐의 지방 세포에서 지방분해율이 증가 되어졌음이 밝혀져 A₁-adeno-

sine receptor 자체가 이상이 비만쥐에 있음이 나타났다⁹⁾. 간조직에서도 많은 효소들의 활성이 증가하는데 FAS, CCE, ME, G-6-PDH, 6-PGDH, glucokinase, pyruvate kinaes을 예로 들수 있고, 반면에 당신생대사에 관여하는 glucose-6-phosphatase와 phosphoenolpyruvate carboxykinase등은 감소한다고 알려져 있다¹⁰⁾.

본 총설에서는 비만 발생요인들 중에서도 특히 생리적인 요인을 중심으로 고찰해 보고저 한다. 비만에서 볼 수 있는 가장 유의적인 변화는 지방세포의 수와 크기의 증가라고 생각할 수 있다. 일반적으로 지방세포는 사춘기까지 계속 증가하다가 그 후에는 지방세포의 숫자가 일정하게 유지된다. 그러나 에너지 과잉 섭취로 인해 지방세포가 그 저장의 한계성을 초월하게 되면 지방세포 분열이 다시 생길 수 있는데, 이때에 증가된 지방세포수는 다시 원상복귀하기가 힘들다. 사람의 일생중에 지방조직의 축적이 잘 되는 시기가 있다면 성장율이 높은 어린이 시기초기와 사춘기 시기초기이며, 신체활동량이 적어지는 중년기와, 여성의 경우는 임신기와 폐경기를 들 수 있다. 체내에서 열량대사의 항상성 유지가 불균형을 이룰때에 이 역시 비만을 유도하는 한 원인이 되고 있다. 열량 대사에 관여하는 지방 조직인 brown adipose tissue(BAT)는 신장, 동맥, 어깨 등에 분포되어 있으며, 에너지를 열로 전환시키는 nonshivering 열생성 작용이 있는 것으로 잘 알려져 있다. 이 BAT의 대사에 이상이 생겨서 비만이 결과적으로 생긴다고 알려져 있는데, 이 지방조직은 체중의 1% 정도밖에 차지하고 있지 않아서, 인간에 있어서 비만증 유발 요인으로써의 얼마나 중요한가의 의심의 여지가 있다. 최근의 발표에 의하면 mice BAT의 유전자를 조작한 후 열량 대사에 미치는 영향을 연구한 결과, 체지방 및 인슐린 저항성 등의 비만증세가 그대로 남아있었고, transgenic mice에서 BAT제거가 다른 생체기관에 어떠한 영향을 미치는지 확실히 밝혀지지 않았기 때문에, 유전조작에 의해서 비만증을 감소시키는 시도는 좀더 많은 연구가 필요하다¹¹⁾. Bray(1993)등¹²⁾에 의하면 근본적으로 항상성 조절계(homeostatic control system)에 이상이 생김으로써 비만이 발생하며, control하는 system은 중추신경에 위치하고 있고, control 받는 system은 섭취, 소화, 대사 등의 과정에 관계하는 system으로써, 이 두 system을 afferent feed back signal과 efferent signal에 의해 서로 연관되어 그 기능을 수행한다는 것이다. Afferent feed

back signal로선 냄새, 맛, 시각등의 감각 signal이나 위의 포만감, 또는 입속에 음식이 있는가 하는 것들과, 여러 영양소들과 hormone들, 그리고 이에 관련되어 있는 neural signal 등을 예로 들수 있다. Efferent signal에는 크게 신경계와 내분비계를 통하여 signal이 대응되는 각 기관으로 전달된다.

다음 본문에서는 비만발생의 생리적 요인들을 크게 3가지로 즉, 식이섭취(food intake)조절의 이상, 내분비계 장애, 그리고 신경계 장애로 나누어서 좀 더 자세히 고찰해 보고저 한다.

본 론

식이 섭취조절의 이상

과잉식이섭취로 인한 열량섭취가 열량소모보다 클때에 생기는 비만을 dietary obesity라고 하며 여러가지 식이로 유도해 낼 수 있다. 총 칼로리의 30%이상을 지방으로 섭취할 때 지방세포를 증대시키고, insulin resistance를 유발함이 동물실험에서 이미 알려진바 있고, 사람에게 있어서는 고지방섭취와 body mass index가 정의 관계가 있으며, insulin sensitivity와는 부의 관계가 있음이 보고된 바 있다. 식이내의 지방의 종류에도 차이가 있어서, 소기름과 같은 포화지방산이 corn oil과 같은 불포화지방산보다 체중증가가 더 잘되며, 고지방식이 비만에 미치는 효과는 성별에 따라서도 달라서 여성이 남성보다 더 효과가 크다. 동물에게 고지방식을 섭취시킬 경우 Sprague-Dawley쥐는 30~60%가 저항성을 보여 식이로 인해서 비만을 유도해 내기가 힘들고, Osborne-Mendel쥐는 식이로써 비만을 유도하기에 적합한데, 체중, 체지방, 지방세포의 수와 크기가 증가하는 것으로 알려져 있다. 총칼로리의 10~20%을 sucrose식으로 섭취한 경우에 food efficiency가 증가하여 비만이 유도되며, sucrose를 용액으로 섭취하는 경우에도 같은 효과가 나타나서 점차적으로 체중과 체지방이 증가한다. Cafeteria나 supermarket diet는 여러 종류의 맛이 있는 음식이 혼합된 식이로써, 실험동물의 과잉섭취를 손쉽게 유도해 낼수 있는데, 쥐와 mice 경우, 열량섭취를 60% 정도까지 증가시킬 수 있고, 체중을 50~200%까지 증가시킬 수 있다. 체중의 증가는 숫컷보다 암컷이 더 효과적이었고 체중 증가뿐만 아니라 지방세포의 수와 크기도 증가된다. 비만증

의 원인이 되는 과잉식이섭취는 food intake조절이 잘 안 되기 때문이기도 한데, food intake의 생리적 조절은 크게 neural, nutritional, gastrintestinal 조절등으로 분류될 수 있다. Hunger와 satiety center가 hypothalamus의 신경세포에 존재하며, 이 신경이 손상될 경우 식욕조절에 이상이 온다. Nutritional조절기전은 탄수화물, 단백질, 지방등의 삼대 열량소가 모두 관여하며 이들의 대사물인 혈당, 혈액 내의 아미노산 및 케톤산, 지방산등의 농도가 식욕의 증감에 관여한다고 알려져 있는데¹³⁾ 비만 여성에서 고지방 식사가 food intake를 감소시키지 못했다고 보고된 바 있다¹⁴⁾. Gastrointestinal조절은 위의 팽만감에 의한 satiety효과는 일시적이고, eating behavior를 개시하고 종료하는 것은 식이섭취로 인한 chemoreceptor들이 활성화되기 때문이다. 예를 들면, 지방을 소장내에 infusion할 경우 소장내에 존재하는 chemoreceptor들이 자극 활성화되어서 위의 emptying을 지연시키고, 만족감을 느끼게 되며 따라서 식이섭취량이 줄어드는 것이다¹⁵⁾. 또한 food intake조절에 여러 peptide가 관여하는데 feeding을 stimulation하는 peptide는 galanin, β -endorphin, norepinephrine, neuropeptide Y, dynorphin, growth hormone-releasing hormone이고, feeding을 suppression 하는 peptide는 serotonin (5-HT), neurotension, cholestykinin-8, glucagon, insulin, calcitonin, corticotropin-releasing factor, thyrotropin-releasing factor, anorectin등을 예로 들 수 있다¹⁰⁾.

β -endorphin은 식이섭취를 증가시켜 주는데, palatable한 음식을 섭취하였을 때나 ventromedial hypothalamus(VMH)에 투여할 때 식욕이 증가된다. 비만 Zucker쥐와 ob/ob mice에서 β -endorphin이 증가하였다. 사람에게 있어서 β -endorphin이 비만과 관계가 있는 것은 1980년 Givens등¹⁶⁾에 의해 처음으로 비만여성의 혈장내에 β -endorphin이 높은 것이 밝혀짐으로써 연구되기 시작했고 그후에도 비만어린이, 비만청소년들에게서도 β -endorphin 고혈증이 있음이 보고되었다. Oral glucose를 투여했을때 혈장의 β -endorphin이 정상인에게서는 증가하지 않았으나, 비만인에게서는 증가하였다고 보고된 바 있고¹⁷⁾, 정맥으로 glucose를 투여해본 결과 비만인 혈액중 β -endorphin의 증가를 볼수 없었음에 비추어 보아 비만인의 증가된 β -endorphin은 소화기관에서 유래된 β -endorphin 때문이 아닌가 하고 추측되어지고 있다. 그러나 확실한 증거는 아직까지도

미미한 것으로 알려지고 있다. 이 β -endorphin 고혈증이 비만중에 미치는 영향은 증가된 β -endorphin이 췌장의 β -cell의 분비 활동을 증가시킴으로 간접적으로 비만에 영향을 미치는 것으로 그 기전이 알려져 있고, 더 나아가서는 insulin resistance을 유발시키는 것으로 알려져 있다. Opiate receptor blocker인 naloxone이 oral glucose나 meal에 의한 insulin반응을 비만인에게선 감소시키나 thin한 정상인에게선 영향을 미치지 않았다는 연구¹⁸⁾ 뿐만 아니라, ob/ob mice의 췌장의 islet을 collagenase로 채취하여 opioid로 자극하여 본 결과, sensitivity가 lean mice에 비해 obese mice가 더 큰것으로 나타난 보고에 의해서도 확인된 바 있다¹⁹⁾. β -endorphin의 hyper-responsiveness는 체중감소에 의해서 정정되어 지지 않으며 따라서 비만인들이 체중을 감소시킨후에 계속해서 정상체중을 유지하는데 많이 실패하는 것과도 관계가 있다고 생각된다. 따라서 β -endorphin이 비만인의 pathogenesis에 미치는 자세한 역할에 대해서는 더 많은 연구를 필요로 하고 있다.

Norepinephrine을 VMH에 chronic infusion할 경우 혈액내 인슐린과 glucose농도가 증가한다. 이 norepinephrine을 paraventricular nucleus(PVN)에 주사하면 식이섭취가 증가하는데 특히 탄수화물의 섭취를 증가시키며, PVN이 손상되면 이 현상은 없어지며, 이 과정에는 α_2 -noradrenergic 수용체가 중재한다. 그러나 PVN에 chronic infusion을 할 경우에 비만은 유도되지 않으므로, PVN의 식이섭취증가에 미치는 영향은 acute한 것이며 norepinephrine이 비만에 미치는 영향은 PVN보다는 VMH를 통해서 일것이라고 사료된다. Dynorphin을 VMH에 투여하면 식이섭취가 증가하는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 식이섭취를 감소시켜 주는 cholecystokinin-8(CCK)는 satiety signal로 알려져 있는데 ob/ob mice에서 감소한다고 알려져 있다. CCK를 정맥주사하면, 만족감을 느끼어서 식이섭취가 감소하는데, trypsin inhibitor에 의한 endogenous CCK도 역시 유사한 작용을 갖는다. CCK는 위의 vagal afferent fiber를 discharge시켜서 위의 팽창감을 sensitize하는 것으로 그 기전이 알려져 왔으나, 사람에게 있어서 CCK-receptor antagonist로 연구한 결과에선 CCK가 만족감에 미치는 것에 위의 팽창감이 중재한다는 것만으로는 그 기전을 설명하기에 부족하다²⁰⁾. 일반적으로 serotonin농도가 증가하면 체지방을 감소시킨다고 알려져 있다. Serotonin분비를 촉진시키는 약물인 fenf-

luramine이나, serotonin 재흡수를 저해하는 fluoxetine은 식이섭취를 감소시킨다. 식이섭취를 증가시키거나 저하시키는 peptide와 비만에 대한 연구가 앞으로 보다 더 많이 이루어져서 비만인의 식이섭취 조절작용을 이해하는데 도움이 되어야 할 것이고, 비만 유발의 예방은 물론, 이미 병적으로 심각하게 발전된 비만을 치료하는데에 적절히 응용될 수 있을 것으로 생각된다.

내분비계 장애

내분비계 장애가 비만 발생의 생리적 원인이 된다는 설을 부신제거 수술(adrenalectomy : ADX)가 대부분의 비만에서 보여지는 인슐린 과다분비를 정상화시키고, 조직내의 인슐린 저항성(resistance)도 정상화시켰다는 연구들에 기인한다^{21, 22)}. ADX는 비만에서 볼 수 있는 과다한 식이섭취와 지방축적을 감소시키며, 에너지 소모를 증가시키고, BAT의 신경세포 말단에 norepinephrine의 turnover, 및 lean body mass를 증가시킨다²³⁾. 부신의 corticosterone이 인슐린 과다분비에 관련이 있는 것으로 추측되어지고 gamma-amino butyric acid(GABA)가 증재하는 것으로 알려졌다. 즉 GABA는 일반적으로 교감신경계를 tonicinhibition하는데, corticosterone이 GABA의 uptake를 저해함으로써 이 tonic inhibition을 완화시켜 주고, 따라서 인슐린 분비가 증가되는 것으로 그 기전을 간접적으로 설명하고 있다. 또한 corticotropin-releasing factor(CRF)를 뇌에 주사하면 혈장의 epinephrine level이 증가하며²⁴⁾, ADX에 의한 부신의 negative feedback signal의 제거로 인해, 시상하부의 CRF level이 증가한다. 증가된 CRF는 부교감신경계에서 inhibitor로 작용하고 교감신경계에서 stimulator로 작용함으로써 인슐린 분비에 관여하는 것으로 추측되어진다. CRF를 유전적으로 비만인 Zucker쥐의 cerebral ventricle에 주사한 결과 체중과 혈액내의 인슐린, epididymal fat pad의 무게가 감소하였고, BAT의 무게와 활성이 증가하였다²⁵⁾.

고인슐린 혈증(hyperinsulinemia)증상은 비만중에서 볼 수 있는 생리적 특징인데, 고인슐린 혈증과 당질 및 지질대사 사이에는 밀접한 관계가 있다. 예를 들면 고인슐린혈증은 비만이 아닌 정상 Wistar쥐의 white 지방조직에서 glucose utilization을 증가시키며^{25, 26)}, 유전적으로 비만인 Zucker쥐의 간과 지방조직에서 지방 합성을 증가시킨다¹⁰⁾. 만약 streptozotocin을 투여하여 insulin수준을 내리면, 향

상되었던 지방 합성이 감소되며²⁷⁾, 인슐린 antibody투여로 인슐린 level을 감소시킬 때에 지방합성이 감소되었음이 비만 ob/ob mice에서 보고된 바 있다²⁸⁾. 인슐린 자체가 비만중 유발에 근본적인 원인가에 대해서는 학자들 사이에 의견이 일치하고 있진 않지만²⁹⁾ 고인슐린 혈증이 식이섭취를 증진시키고, 체내의 지방 대사를 변화시키는 것은 사실이다^{30, 31)}. 비만 동물에서 인슐린 분비가 증가하는 원인으로서는 중추 신경계의 조절기능 장애³²⁾, islets of Langerhans자체의 기능장애 및 glucose에 대한 예민도의 증가³³⁾, hepatic insulin clearance³⁵⁾의 감소등을 들 수 있다. 중추 신경계가 인슐린과다분비에 미치는 조절작용은 잘 알려져 있는데 비만 Zucker쥐에 있어서 cholinergic antagonist인 atropine이나 미주신경절단(vagotomy)는 고인슐린혈증을 감소시켰고³⁷⁾, 이는 부교감신경계의 hyperactivity가 고인슐린혈증 증세에 관여함을 시사하고 있다. 부교감신경의 전달물질인 acetylcholine이 췌장의 신경수용체와의 반응에서 비만 Zucker쥐와 정상 Zucker쥐 사이에 인슐린 분비의 정도에 차이가 있나를 in vitro pancreas perfusion 방법을 이용하여 연구하였다³⁸⁾. 췌장의 부교감신경 수용체를 자극시키기 위해 일정량의 muscarinic 신경수용체의 agonist인 Bethanechol을 관류액에 포함시켜, 췌장에 투여한 결과 그림 1에서 보는 바와 같이 대조군과 투여군사이에 인슐린 분비 정도의 차이가 정상쥐에 비해 비만쥐에서 더욱 커서, 비만쥐의 췌장이 정상쥐보다 반응도가 유의적으로 높은 것이 나타났다. 이는 비만쥐의 췌장 조직 자체내에 muscarinic 신경수용체의 반응도가 정상쥐에 비해 높은 것이 비만쥐의 고인슐린혈증의 한 원인이 됨을 보여주는 것이다.

한편, 교감신경계도 분비과정에 관여하는데, 일반적으로 이 신경계는 인슐린분비를 억제시킨다. 유전적으로 비만인 Zucker쥐에서 200mg/dl glucose를 함유한 dextran-Kreb's bicarbonate buffer 용액을 in situ pancreas perfusion을 방법으로 하여 60분간 췌장에 관류시킨 후 인슐린 분비 정도를 측정하여 정상쥐와 비교하여 본 결과, 그림 2에서 보는 바와 같이 정상쥐에서는 중추신경은 음적인 영향이 있으며 인슐린 분비의 first phase인 0-10분 사이에는 두군 사이에 차이가 없었지만, 인슐린 분비의 second phase인 11-60분 사이에는 인슐린이 유의성있게 감소했음이 나타났다. 비만쥐에 있어서는 중추신경이 인슐린 분비에 미치는 영향이 11-60분 사이에 양적인 관계가 있어서 인슐린이

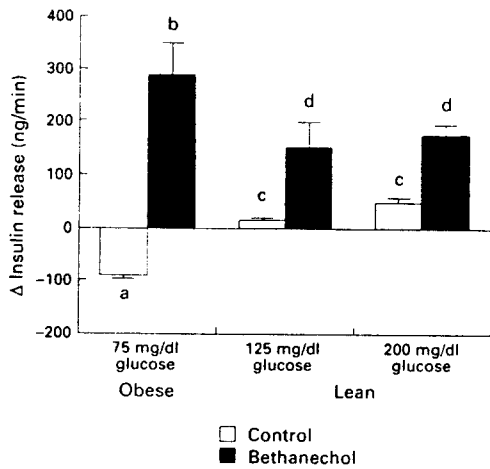


Fig. 1 Changes in insulin secretory rates due to Bethanechol stimulation, Pancreata are from obese Zucker(fa/fa) rats perfused with 75 mg/dl glucose, or from lean(Fa/Fa) rats perfused with either 125 or 200 mg/dl glucose. These lean and obese groups have comparable insulin secretion rates during the basal period before Bethanechol stimulation or the period of their corresponding control groups. Results represent means \pm s.e.m. (leanrats, n=4-6 group; obese rats, n=6 group). Groups sharing the same letter are not different at $P < 0.05$.

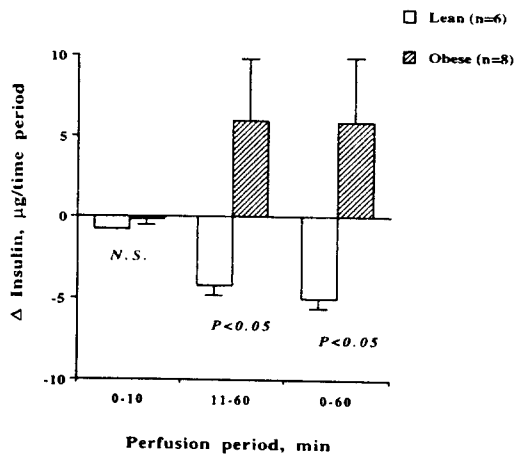


Fig. 2 Differential tonic central nervous system effects on insulin secretion by lean (Fa/Fa) and obese (fa/fa) Zucker rats, compared to corresponding denervated control rats.

증가했음을 보여주고 있다³⁹⁾. 이는 정상 Zucker쥐에서 교

감신경계의 인슐린 분비 tonic inhibition작용이 비만 Zucker쥐에서는 완화되었음을 보여주는 것이다.

한편, 비만인 사람에게 entero-insular axis가 과잉으로 활성화되어 있음이 보고된 바있는데⁴⁰⁾, 이 기전에는 위와 십이지장에서 gastric inhibitory polypeptide(GIP)가 과잉으로 분비되어서 insulinotropic activity가 나타난다고 한다. GIP가 인슐린 분비에 미치는 것은 혈액내의 glucose가 얼마나 높은것과 의존적인 상관성을 갖으며 glucose불내성과 GIP분비와도 서로 상관성이 있음이 정상인에게서 밝혀지었다⁴¹⁾. 그러나 비만인 사람에게 있어서 glucose내성이 정상이라 하더라도 GIP는 과잉으로 분비된다는 보고와⁴²⁾ 함께, GIP의 반응이 과잉으로 예민해지는 것은 섭취한 열량의 양과 관련되었음이 알려지었다⁴³⁾. 그러나 postprandial GIP 반응이 정상이라는 보고도 있어서⁴⁴⁾ 비만인의 인슐린 분비과다에 미치는 GIP의 역할은 더 많은 연구가 요청되어지고 있다. 한편 somatostatin의 분비는 시상하부에서 증가하며, 이에 따라서 growth hormone의 분비가 뇌하수체에서 감소하며, reproductivecycle도 비정상임이 비만쥐에게 발견되었다⁴⁵⁾.

위에서 논의한 바와 같이 여러 내분비선작용에 이상이 있음을 비만인에게서 볼 수 있는데 이러한 것들이 비만 발생의 한 원인이 됨을 인지할 때에 비만증 치료에 더욱 효과를 얻을 수 있을 것으로 기대해 본다.

중추 신경계 장애

비만을 유도하는데 또 다른 중요한 원인중 하나는 중추 신경계에 이상이 생겨서 이와 관련된 기관들의 대사에 장애가 생기는 것이다. 지방조직에서 lipolysis는 교감 신경에 의해 중재되어지는데, 비만동물에서 비정상임이 밝혀졌다⁴⁶⁾. 뇌의 VMH가 손상되면, 지방조직의 유리지방산의 유리가 감소되며, 비만을 초래하게 된다⁴⁷⁾. 중추신경계의 교감신경계는 비만동물에서 활성이 저하되어 있는데, 예로써 스트레스를 받을 때에 혈장 catecholamine level이 비정상이며, 췌장에서 norepinephrine의 turnover가 감소되며 그외에도 교감신경의 조절을 받는 대동맥, 심장, BAT와 white adipose tissue에서 비만쥐의 norepinephrine level이 정상쥐에 비해 9~55% 낮은 것이 밝혀지었다⁴⁸⁾. 중추신경계의 교감신경은 식이섭취와 부의상관성이 있는것으로 알려져 있고 교감신경의 활성이 증가하면 norepinephrine분비가 증가하

게 되고, 유리지방산과 ketone체가 혈액중에 증가하게 되며, 따라서 식이 섭취가 감소한다고 그 기전이 알려져 있는데, 비만에서 보여지는 증가된 식이섭취는 교감신경계의 낮은 활성에 기인한 것이라고 하겠다.

중추신경의 중심지인 시상하부가 손상될 경우 비만이 발생하는데, 이를 hypothalamic obesity라고 한다. 동물실험에서 hypothalamic obesity를 발생시키는 방법은 a) 전기로 뇌의 일정 부분을 손상시킬 경우, b) 물리적으로 medial hypothalamus를 knife cut로 손상시킬 경우, c) 화학적 물질 투여로 인한 뇌손상, 그리고 d) virus감염에 의한 뇌손상 등으로 구분할 수가 있다. 전기로 인한 손상 중에서 VMH, PVN이 손상을 예로 들수 있고 특히 VMH가 손상될 경우에, 가장 체중이 많이 증가하였고, 반대로 dorsomedial nucleus나 lateral hypothalamus가 손상될 경우에는 체중이 감소한다. 화학적 물질로 인한 손상에서, 6-hydroxy-dopamine은 식이섭취에 중요한 역할을 하는 ventral noradrenergic bundle을 파괴시키어 hyperphagia를 초래하고, gold thioglucose는 VMH의 necrosis를 유발하여 hyperphagia와 비만을 초래하며, monosodium glutamate는 식이섭취량에는 영향을 미치지 않지만, 체지방축적을 증가시켰고, biperidyl mustard는 VMH와 dorsal vagal complex를 손상시킴으로써 비만을 발생케 한다¹⁰⁾. Virus 감염에 의한 비만유도는 canine distemper virus(CDV)에 감염된 mice에서 볼 수 있는데 지방세포의 hyperplasia와 hypertrophy 및 체중증가등의 비만증세를 보이고 있다⁴⁹⁾. Virus감염으로 인한 비만 mice는 뇌의 무게와 크기가 정상군에 비해 적었으며 hypothalamic neuron이 손상되어졌음이 밝혀짐으로써 이 역시 중추신경계의 이상으로 인한 비만에 속한다고 할 수 있겠다. 사람의 경우는 거면성 뇌염(encephalitis lethargica 또는 Von Economo's encephalitis) 환자에서 약 10%정도가 병적인 비만(morbid obesity) 증세를 보였는데, 이 역시 virus에 의해 chronic neurological 손상때문으로 밝혀지었다⁵⁰⁾.

결 론

비만이 여러 성인병의 합병증등 현대인의 건강문제로써 이미 미국에서는 심각하게 대두되고 있고 우리나라도 식이패턴이 지방섭취가 증가하는 추세에 있고 경제성장에 따른

일상생활의 편이함으로 인한 신체 활동량의 저하등으로 인하여 비만이 사회적인 문제로 되어가고 있다. 비만발생의 생리적인 요인으로서 식이섭취의 증가(hyperphagia)를 들 수 있는데, 이는 생리적인면에 있어서 식이섭취조절(food intake control)이 정상적으로 되지 않는 것에 기인한다. 아울러 기초대사율과 식품의 특이동적 작용등의 에너지 대사가 정상적으로 일어나지 않는 것에 비만의 원인이 있다. 또한 내분비계의 장애로 인해 비만이 발생하는데, 이는 부신절거(adrenalectomy)시에 비만증세와 이에 관련된 신체내의 생리적 변화들이 정상인과 같이 되돌아옴을 발견함으로써 glucocorticosteroid가 비만과 깊은 관련이 있는 것으로 사료된다. 이외에도 뇌의 장애로 인한 비만과 유전적으로 발생한 비만의 경우, 혈액중 인슐린 함량이 증가되어, 지방합성을 촉진시키는 것으로 알려져 있다. 이는 췌장의 β -cell 구조의 이상, 즉 hypertrophy와 hyperplasia에 기인함이 밝혀졌고, 인슐린 분비를 증가시키는 신경 전달물질에 결합하는 muscarinic 신경수용체의 예민도가 또한 증가 되었음이 근래에 밝혀진 바있다. 이외에도 교감신경계와 부교감신경계의 불균형이 비만을 유발한다는 많은 연구가 보고된 바 있다.

근래에 여러가지 질병을 초래하는 비만의 치료를 위해 식이요법, 운동요법, 행동수정, 약물과 외과적 수술 등 여러 가지 방법들이 시중에 나와 있는데, 그럼에도 불구하고 그 치료효과는 특별히 유전적으로 유발된 비만의 경우에⁵¹⁾ 매우 낮다. 이는 각 개인에 따라서 비만병발의 요인에 차이가 있으므로, 그 요인이 무엇인지를 정확하게 먼저 인지함으로써 효과적인 치료법에 임하는 것이 우선적 자세라고 하겠다.

참고문헌

1. Williams, S. R., In *Nutrition and Diet Therapy*, pp. 149-165, Mosby. St. Louis,(1993).
2. Bjorntorp, P., *Diabetes Metab. Rev.*, 4, 615-622(1988).
3. Larrison, B., *Int. J. Obes.*, 15, 53-57(1991).
4. Bouchard, C., Bray, G. A., and Bubbard, V. S., *Am. J. Clin. Nutr.*, 52, 946-950(1990).
5. Bray, G. A., *J. Nutr.*, 121, 1146-1162(1991).
6. Godbole, V., York, D. A., and Bloxham, D. P., *Diabetologia*, 15, 41-44(1978).
7. Knott, T. M., and Hesketh, J. E., *FEBS*, 309, 153-

- 156(1992).
8. Gruen, R., Hietanen, E., and Greenwood, MRC., *Metabolism*, 27, 1955-1965(1978).
 9. Vannucci, S. J., Klim, C. M., Martin, L. F., and Lanoue, K. F., *Am. J. Physiol.*, 257(*Endocrinol. Metab.* 20), E871-878(1989).
 10. Bray, G. A., York, D. A., and Fisler, J. S., *Vitamins and Hormones*, 45, 1-91(1989).
 11. Friedman, J. M., *Nature*, 366, 720-721(1993).
 12. Bray, G. A., *Nutrition Today*, May/June, 13-18(1993).
 13. Read, N., French, S., and Cunningham, K., *Nutrition Reviews*, 52, 1-10(1994).
 14. Lawton, C. L., Burley, D. A., and Blundell, J. E., *Int. J. Obes.*, 16(suppl), 46(1992).
 15. Welch, I. M., Saunders, K., and Read, N. W., *Gastroenterology*, 89, 1293-1297(1985).
 16. Givens, J. R., Wiedemann, E., Anderson, R. N., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50, 975-976(1980).
 17. Scavo, D., Facchinetti, F., Barletta, C., Petraglia, F., Buzzetti, R., Monaco, M., Giovannini, C., Genazzani, A. R., *Horm. Metab. Res.*, 19, 204-207(1987).
 18. Vettor, R., Martini, C., Manno, M., Ceataro, S., Federspil, G., Sicolo, N., *Horm. Metab. Res.*, 17, 374-375(1985).
 19. Green, I. C., Bailey, C. J., Khawaja, X., Lewis, L., and Flatt, P., *Diabetes*, 36(suppl. 1), 161A(1987).
 20. Wolkowitz, O. M., Gertz, B., Weingartner, H., Beccaria, L., Thompson, K., Liddle, R. A., *Biol. Psychol.*, 28, 169-173(1990).
 21. King, B. M., Banta, A. R., Tharel, G. N., Bruce, B. K., and Frohman, L. A., *Am. J. Physiol.*, 245(*Endocrinol. Metab.* 8), E194-199(1983).
 22. Fletcher, J. M., and McKenzie, N., *J. Endocr.* 118, 87-92(1988).
 23. Yukimura, Y., Bary, G. A., and Wolfsen, A. R., *Endocrinology*, 103, 1924-1928(1978).
 24. Brand, M. R., Fisher, L. A., Spiess, J., River, C., River, J., and Vale, W., *Endocrinology*, 111, 928-931(1982).
 25. Rohner-Jeanrenaud, F., Walker, C., Greco-Perotto, R., and Jeanrenaud, B., *Endocrinology*, 124, 733-739(1989).
 26. Takao, F., Laury, M. C., Ktorza, A., Picon, L., and Penicaud, L., *Biochem. J.*, 272, 255-257(1990).
 27. Godbole, V., and York, D. A., *Diabetologia*, 14, 191-197(1978).
 28. Loten, E. G., Rabinovitch, A., and Jeanrenaud, B., *Diabetologia*, 10, 45-52(1974).
 29. Stolz, D. J., and Martinn, R. J., *J. Nutr.* 112, 997-1002(1982).
 30. Chan, C. P., Stern, J. S., In *The Body Weight Regulatory System: Normal and Disturbed Mechanisms*, Luigi, A., (eds), pp.65-67, Raven Press, New York, (1981).
 31. Zucker, L. M., and Antoniadis, H. N., *Endocrinology*, 90, 1320-1330(1972).
 32. Jeanrenaud, B., *Diabetologia*, 17, 133-138(1979).
 33. Larsson, L., Boder, G. B., and Shaw, W. N., *Lab. Inv.* 36, 593-598(1977).
 34. Kuffert, A., Stern, J. S., and Curry, D. L., *Metabolism*, 37, 952-957(1988).
 35. Rossell, R., Gomis, R., Casamitjana, R., Segura, R., Vilardell, E., and Rivera, F., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56, 608-611(1983).
 36. Rohner-Jeanrenaud, F., Bobbioni, E., Ionescu, E., Sauter, J., and Jeanrenaud, B., *Adv. Metab. Disorders*, 10, 193-217(1983).
 37. Rohner-Jeanrenaud, F., Hochstrasser, A. C., Bobbioni, E., Ionescu, E., Sauter, J., and Jeanrenaud, B., *Am. J. Physiol.* 244, (*Endocrinol. Metab.* 7), E317-322(1983).
 38. Choi-Lee, H. J., Curry, D. L., and Stern, J. S., *Int. J. Obes.*, 17, 569-577(1993).
 39. Choi-Lee, H. J., Curry, D. L., and Stern, J. S., *Obes. Res.* 1, 371-376(1993).
 40. Jones, I. R., Owens, D. R., Luzio, S. D., and Hayes, T. M., *Diabetes and Metabolism*, 15, 11-22(1989).
 41. Elahi, D., Andersen, D. K., Brown, J. C., Debas, H. T., Hersheopf, R. J., Raizes, G. S., Tobin, J. D., and Andres, R., *Am. J. Physiol.* 237, E185-191(1979).
 42. Salera, M., giacomoni, P., Pironi, I., Cornia, G., Cappelli, M., Marini, A., Berfenati, F., Miglioli, M., and Barbara, I., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55, 329-336(1982).
 43. Ebert, R., and Creutzfeldt, W., *Acta Diabetol. Lat.* 26, 1-15(1989).
 44. Jorde, R., Amland, P. F., Burhol, P. G., Gierchsky, K. E., and Ebert R., *Scand. J. Gastroenterol.*, 18, 1115-1119(1983).
 45. Bestetti, G. E., Abramo, F., Guillaume-Gentil, C., Rohner-Jeanrenaud, F., Jeanrenaud, B., and Rossi, G. L., *Endocrinology*, 126, 1880-1887(1990).
 46. Shimazu, T., *Diabetologia*, 20, 343-356(1981).
 47. Nishizawa, Y., and Bray, G. A., *J. Clin. Invest.* 61, 714-721(1978).
 48. Levin, B. E., Triscari, J., and Sullivan, A. C., *Pharmac. Biochem. Behav.*, 13, 107-113(1980).

49. Nagashima, K., Zabriskie, J. B., and Lyons, M. J., *J. Neuropath. and Exp. Neurology*, 51, 101-109(1992).
50. Hirsch J. *Hosp. Pract.*, 19, 131-138(1984).
51. Bray, G. A., York, B., and Delany, J., *An. J. Clin. Nutr.*, 55, 151S-154S(1992).