식품산업과 영양 7(2), 27~29, 2002 Food Industry and Nutrition

특집 : 비만증의 진단과 치료

비만 치료와 flavonoid류의 기능적 역할

노 상 규
지방생화학 연구실 연구원

Functional Action of Flavonoids for Treatment of Obesity

Sang-Kyu Noh
Research Associate Department of Nutritional Sciences, University of Conecticut Storrs, CT 06269-4017, USA

비만의 정의와 현황

비만은 현재 전세계적으로 가장 흔한 영양장애 중 하나이다(1). 현재, 전세계적으로 2억 5천여 만 명의 인구가 비만 환자로 분류되며 약 20년 후에는 약 3억의 인구가 비만으로 고통받을 것이란 WHO 통계가 있다(2). 뿐만 아니라, 비만 그 자체가 원인으로 생길 수 있는 만성적이고 치명적인 질환, 즉 당뇨병, 고혈압, 심혈관 관련 질환, 무리한 체중에 의한 관절질환, 폐질환 그리고 일부 암 등을 가진 환자들을 고려해 볼 때 비만으로 야기되는 재정적 부담과 인명적 손실은 가히 천문학적이지 아닐 수 없으며(3), 미국만 하더라도 한해에 약 120조원이 비만관련 병 치료에 소모된다는 통계도 있다(4). 문제는 이러한 비만이 최근에는 동서양, 성별, 그리고 사회적 지위를 막론하고 급속도로 만성적으로 유행하는 병이라는 사실이다(5,6).

비만의 원인을 한마디로 정의하기는 어렵지만 과도한 고칼로리 섭취(지방 과다 섭취)와 신체 활동 저하에서 비롯된 체내 에너지 섭취와 소비의 차에서 생기는 체내 과잉 에너지 축적 현상이라 할 수 있는데 유전적, 생리적, 환경적 그리고 사회적 요인들과 함께 복합적으로 맞물려 진행된다는 것이 일반적인 견해이다(7). 그래서 체중감량이 이러한 비만관련 환자들에게는 최우선 과제이며 만성질환으로의 진행을 방지하기 위해 다양한 처방 및 예방책이 행해지고 있다. 비만의 정도에 따라, 운동요법, 저칼로리 식사, 소량 섭취, 식욕억제제(대부분, 중추신경과 관련한 식욕억제제) 복용 등이 있고 중증인 경우는 위장 및 소장 by-pass수술 방법 등이 소개되어 있다(8,9). 그러나, 이러한 방법들은 낮은 성공률과 부작용의 위험이 항상 공존한다고 전해진다.

이러한 사실을 고려해 볼 때, 체중감량이나 비만을 억제하는데 직, 간접적으로 효과가 있고 그리고 장기적인 안목에서 화학성보다 천연에서 '기능성'과 '안전성'을 갖춘 성분을 탐색하려는 연구가 전 세계적으로 활발히 진행되는 것은 당연한 현실적 요구라 하겠다. 일부 식물성 flavonoid류가 암이나 항산화성에 미치는 연구는 오래 되었으나(10,11) 지방대사 특히, 지방의 소장벽 흡수과정에서 장벽으로의 흡수를 강력히 억제할 수 있다는 것은 최근의 이론이다(12,13). 소장은 음식이 위장을 통과하여 실질적으로 흡수되는 최초의 신체기관이고 이 기관의 지방 흡수기능을 저하시킴으로써 궁극적으로 비만을 억제 할 수 있다는 논리이기 때문이다. 특히 지방대사와 관련해서 소장 차원에서 총지방 흡수를 또는 일부 지방(중성지방 이나 콜레스테롤)을 선택적으로 줄일 수 있는 가능성을 간단히 기술하고자 한다.

지방의 소장 분해

지방의 흡수 과정을 간단히 살펴보면, 비만에 직접적으로 영향을 줄 수 있는 지방들은 그 자체는 개별적으로 흡수가 되지 않는다. 지방은 물과 섞이지 않는 성질상 수용성 상태의 장내 이동환경에서 이동 및 흡수 효율을 가지기 위해 다른 분비물의 도움으로 친수적인 환경으로 바뀌어 진다. 예를 들어, 분자량이 큰 지방산으로 에스테르화된 지방 즉 중성지방, 인지질, 콜레스테롤 등은 췌장에서 분비되는 지방분해 효소와 담낭에서 분비되는 담즙산의 도움으로 분해가 일어나는데 바로 이 과정이 비만과 연계되어 진행되는 최근의 관심사항이다. 장벽 이동 직전에 지방은 소장 내에서 유화구조(emulsion)에서 마이셀(micelle)형태로 구조변화가 일어나며, 이 유화구조 속에서도 각 지방은 친수성 정도에 따라 분포위치가 달라진다. 즉 인지질과 담즙산은 유화구조의 껍질부분을 형성하고 중성지방의 경우는 가운데 자리를 위치하기 때문에 최근의 학설에 따르면 이 껍질

E-mail: skno@canr.uconn.edu
Phone: 1-860-486-9049, Fax: 1-860-486-3674

부분 즉 인지질 층이 정상적으로 분해되지 않는다면 내부에 존재하는 지방들의 분해에 장애가 되어 연쇄적으로 주 지방을 형성하는 중성지방의 분해, 마이셀 형성 및 흡수가 저해된다는 이론이다.

이런 가설과 연계한 *in vitro* 또는 *in vivo* 실험에 의하면 췌장성 인지질 분해효소(pancreatic group 1B phospholipase A2)가 가지는 역할과 중요성이 새롭게 밝혀지고 있다. 예를 들면, 흡수과정 때 인위적인 인지질 주입이나 보충으로 이 인지질 층의 분해(또는 효소 활성)가 억제되고 연이어서 중성지방의 분해가 억제되는 현상이 발견되었다(14-16). 이 과정에서 분해되지 않고 남은 지방은 대장을 통한 변으로 배설된다는 것도 확인되었다. 또한 이 인지질 분해효소 자체를 없애거나 그 활성을 줄였을 경우에도 지방의 분해나 소장흡수가 줄어든다는 사실도 발견되었다(17). 이러한 사실들은 종합해 보면 췌장성 인지질 분해효소를 통한 인지질 분해는 여타 지방의 분해, 흡수과정의 필수조건이며 그래서 이 효소의 분비 및 활성을 억제시킴으로써 연쇄적으로 다른 여타 지방(특히 중성지방과 콜레스테롤)의 흡수를 저해할 수 있다는 것이다.

Flavonoid류의 기능적 역할

Flavonoid류는 온갖 종류의 야채류, 과일 및 차 등에 다량으로 존재하며 polyphenol중 가장 큰 집합체를 이루며 약 5,000여 종류 이상이 발견되어 있다(10). C6-C3-C6의 링구조를 기본으로 hydroxyl(OH)기가 다양하게 붙어 있으며 이 OH기의 수와 위치에 따라 기능성을 가진다고 추측이 된다. 이러한 flavonoid의 항균성, 항산화성 및 항암성 등은 널리 알려진 사실이다(11). 그런데 이러한 특성과 더불어 flavonoid류가 지방흡수 과정에 영향을 줄 것이다란 제안은 최근의 관심사다. 분자량이 큰 flavonoid의 경우는 여러 다른 신체기관에서 다양한 형태의 효소나 단백질과 강한 복합체를 만듦과 동시에 침전을 한다는 보고가 있다(18). 이러한 복합체는 링구조에 붙어 있는 다수의 OH기가 효소나 단백질과 강한 결합을 형성하여 효소의 활성을 저해한다고 추측이 된다.

한 예로서 flavonoid류 중 catechin류는 지방의 존재 하에서 췌장성 인지질 분해 효소나 중성 지방 분해 효소의 활성을 급격히 억제하였으며, 생체 조건하에서도 같은 결과를 보였다(12,19,20). 특히, EGCG(catechin gallate)의 경우는 인지질 분해 효소 활성을 비교군에 비교했을 때 거의 65%까지 억제하였고, OH기의 증가에 따라 더욱 더 억제하였다. 또한 중성 지방 분해 효소도 약 37%까지 억제하였다는 보고도 있다. 이러한 사실은 지금까지 소개된 비만 치료제 중 하나로 널리 처방되고 있는(21) orlistat(지방분해효소 활성 억제제)에 비교했을 때보다도 더욱 더 억제효과가 선택적이고 강할 수 있다는 결과가 된다. 왜냐하면, catechin류는 췌장성 인지질 분해 효소나 중성 지방 분해 효소의 활성 억제 모두에 탁월하지만, orlistat는 중성지방 분해 효소에만 효과가 있기 때문이다.

전 망

이러한 이론에 근거한 앞으로의 전망은 비만 치료에 역점을 두어 catechin류와 같은 안전성과 지방대사 억제 효과가 강한 구조체를 천연에서 발견하려는 다양한 시도가 예상된다. 또한, catechin류나 지방대사 억제효과를 보이는 polyphenol의 구조체를 다량으로 합성하려는 노력도 알려지고 있다. 실제로 본인의 연구실에서도 이 구조체에 역점을 두어 합성 및 동물실험 작업이 진행 중인데 콜레스테롤, 중성지방이 비교군에 비해서 각각 70%, 62% 억제되는 결과가 있다. 이상으로 비만 치료에 응용될 수 있는 flavonoid류의 가능성을 제시해 보았으며, 향후 보다 정밀한 안정성 실험과 인체를 대상으로 한 체계적인 심층 연구가 요구된다.

참 고 문 헌

1. Khan LK, Bowman BA. 1999. Obesity: a major global public health problem. *Ann Rev Nutr* 19: xiii-xvii.
2. WHO. 1997. Obesity-preventing and managing the global epedemic. Rep. WHO Consult. Obes. WHO/NUT/NCD/98.1, World Health Org., Geneva, Switzerland.
3. Solomon CG, Manson JE. 1997. Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data. *Am J Clin Nutr* 66: 1044S-1050S.
4. Wolfe AM, Colditz GA. 1998. Current estimates of the economic cost of obesity in the Unites States. *Obes Res* 6: 97-106.
5. Seidell JC, Rissanen A. 1997. Time trends in the world-wide prevalence of obesity. New York: Dekker.
6. Martorell R, Khan LK, Hughes ML, Grummer-Strawn LM. 2000. Obesity in women from developing countries. *Eur J Clin Nutr* 54: 247-252.
7. Prentice AM. 2001. Obesity and its potential mechanistic basis. *Brit Med Bull* 60: 51-67.
8. Carmichael AR. 1999. Treatment for morbid obesity. Post-grad. *Med J* 75: 7-12.
9. Atkinson RL. 1997. Use of drugs in the treatment of obesity. *Annu Rev Nutr* 17: 383-403.
10. Yang CS, Landau JM, Huang MT. 2001. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu Rev Nutr* 21: 381-406.
11. Wang HK. 2000. The therapeutic potential of flavonoids. *Exp Opin Invest Drugs* 9: 2103-2119.
12. Loest HB, Noh SK, Koo SI. 2002. Green tea extract inhibits the lymphatic absorption of cholesterol and α-

tocopherol in ovariectomized rats. *J Nutr* 132: 1282-1288.
13. Juhel C, Armand M, Pafumi Y. 2000. Green tea extract inhibits lipolysis of triglycerides in gastric and duodenal medium *in vitro*. *J Nutr Biochem* 11: 45-51.
14. Mackay K, Starr JR, Lawn RM. 1997. Phosphatidylcholine is required for pancreatic cholesterol esterase- and phospholipase A2-facilitated cholesterol uptake into intestinal Caco-2 cells. *J Biol Chem* 272: 13380-13389.
15. Young SC, Hui DY. 1999. Pancreatic lipase-colipase mediated triglycyeride hydrolysis is required for cholesterol transport from lipid emulsions to intestinal cells. *Biochem J* 339: 615-620.
16. Juang Y, Noh SK, Koo SI. 2001. Egg phosphatidylcholine decreases the lymphatic absorption of cholesterol in rats. 131: 2358-2363.
17. Homan R, Hamelehle KL. 1998. Phospholipase A2 relieves phosphatidylcholine inhibition of micellar cholesterol absorption and transport by human intestinal cell line Caco-2. *J Lipid Res* 39: 1197-1209.
18. Griffiths DW. 1986. The inhibition of digestive enzymes by polyphenolic compounds. *Adv Exp Med Biol* 199: 509-516.
19. Wang S, Noh SK, Koo SI. 2002. Green tea epigallocatechin gallate inhibits the luminal hydrolysis and lymphatic output of phosphatidycholine and lowers the lymphatic absorption of fat and α-tocopherol in ovariectomized rats. *FASEB J* 16: A644 (abs.).
20. Wang S, Noh SK, Koo SI. 2001. Green tea catechins inhibit porcine pancreatic phospholipase A2 activity in vitro. *FASEB J* 15: LB475 (abs.).
21. Wong NN, Cheng-Lai A. 2000. Orlistat. *Heart Dis* 2: 174-181.