

# 흰쥐에서 L-carnitine 투여 후에 혈청 지방산과 Carnitine의 농도 변화

이화대학교 의과대학 소아과학교실

이재원 · 홍영미

## Changes of Serum Fatty Acid and Carnitine Levels after Administration of L-carnitine in Rats

Jae Won Lee, M.D. and Young Mi Hong, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

**Purpose :** Obesity is known to be associated with hypertension, dyslipidemia, and fatty liver and is thought to be associated with increased levels of free fatty acids. One of the strategies for decreasing free fatty acid levels is stimulation of hepatic lipid oxidation with L-carnitine. Carnitine is an essential cofactor for transport of long-chain fatty acid into mitochondria for oxidation. This study was designed to evaluate the changes of serum fatty acids and carnitine levels after exogenous injection of L-carnitine.

**Methods :** Sprague Dawley rats were divided into two groups. Group A was control. Group B was given intraperitoneal injection with L-carnitine(200 mg/kg) daily for two weeks. Serum lipid (total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol) and fatty acid levels were analyzed on the first day of the first and second weeks after injection of L-carnitine. Total, free, and acyl carnitine levels also were performed by a enzymatic cycling techniques at the same day intervals.

**Results :** There was no significant difference between the two groups in total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol levels before and after the administration of L-carnitine. But triglyceride levels were significantly decreased at the first week in group B compared with group A. Among free fatty acids, linoleic acid showed significant decrement(A group : 131.3±31.3 mg/dL vs B group : 90.0±7.0 mg/dL) at the first week. Total, free, and acyl carnitine levels showed significant increments at all days intervals, but only free carnitine showed significant increments according to cumulative doses of carnitine.

**Conclusion :** Plasma linoleic acid, a long-chain fatty acid, showed significant decrement after administration of L-carnitine in the first week. This may suggest that L-carnitine can be used as an antilipidemic agent for obese patients. A prospective study will investigate obese children in the future. (J Korean Pediatr Soc 2002;45:1075-1082)

**Key Words :** Fatty acid, L-carnitine, Obesity, Animal model

\* 본 논문은 제51차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표한 논문임.

접수 : 2002년 3월 23일, 승인 : 2002년 7월 9일  
책임저자 : 홍영미, 이화의대 동대문병원 소아과  
Tel : 02)760-5427 Fax : 02)765-3855  
E-mail : hongym@chollian.net

### 서 론

경제 수준의 발달과 생활 양식의 서구화에 따른 식

생활의 변화로 소아에서도 비만의 빈도가 증가하고 있다. 소아 비만의 80%는 성인 비만으로 이어지고<sup>1)</sup> 비만 성인의 10-30%에서 소아기 비만의 기왕력을 가지고 있어 비만의 진단과 함께 효과적인 치료가 필수적이다<sup>2)</sup>. 비만은 심혈관 질환, 지방간, 당뇨병 등과 같은 만성 질환의 주요 위험 인자이며 고지혈증, 고혈압, 관상동맥질환, 지방간, 인슐린 저항<sup>3-5)</sup> 등이 발생한다.

비만 치료의 초점은 혈청 유리 지방산(free fatty acid, FFA)을 감소시키는데 있으므로 이러한 유리 지방산을 선택적으로 산화( $\beta$ -oxidation)시켜 신체의 에너지원으로 사용되게 함으로써 축적을 막는 연구가 시도되고 있다. L-carnitine( $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -N-trimethylammonium butyrate)은 lysine과 methionine을 기질로 carnitine acyltransferase에 의해 지방산(fatty acid, FA), 특히 장쇄(long chain) 지방산을 세포질에서 미토콘드리아로 이동시킬 때 필요한 효소이다. 미토콘드리아 내로 이동된 장쇄 지방산은  $\beta$ -산화를 거쳐 신체의 에너지원으로 사용된다<sup>6)</sup>. L-carnitine은 여러 질환에서 사용이 보고되고 있다. 협심증이나 간헐적인 파행(claudication)에서 치료 효과가 보고되었고<sup>7-9)</sup>, type IV 고중성지방혈증이나 요독증과 관련된 고중성지방혈증에서 지질을 낮추는 약으로 사용되어 왔다<sup>10)</sup>. 또한 L-carnitine 보충이 지방간을 약화시키는 효과를 가진 것으로 보고되었고<sup>5, 11)</sup>, 최근 연구에 의하면 아드리아마이신으로 인한 심근증 치료제로 L-carnitine이 보고되었다<sup>12, 13)</sup>. 비만의 치료 방법의 하나로 L-carnitine을 투여하여 간과 근육세포의  $\beta$  산화를 증가시켜서 혈청 지방산을 감소시키려는 연구가 시도되고 있다<sup>14)</sup>.

본 연구는 정상 쥐의 혈청 지방산을 측정하고 동시에 L-carnitine을 투여하여 L-carnitine이 실제로 혈청 지방산과 carnitine에 미치는 영향을 관찰함으로써 비만 환자들에게 L-carnitine을 치료제로 사용할 수 있는지 알아보기 위해 실시하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

250 g 내외의 Sprague Dawley 쥐를 두 군으로 나누어 실험하였다. A군은 정상대조군으로 지정하였고, B군은 L-carnitine 투여군으로 L-carnitine을 200 mg/kg씩 2주일간 매일 복강 내로 투여하였다. 투여

후 1일, 1주일, 2주일에 복부 대동맥에서 혈액을 채취하여 혈청 지질, 지방산, carnitine을 측정하였다.

## 2. 방법

### 1) 혈청 지질분석

채취한 혈액을 2,000 rpm에서 5분간 원심분리 하여 혈청을 분리한 후 농축된 염산을 사용하여 pH를 조정하였고 Hitachi기기(모델 번호 7600-110, 일본)를 이용하여 총 콜레스테롤, 중성 지방(triglyceride), 고분자량 지질 콜레스테롤(HDL-cholesterol), 저분자량 지질 콜레스테롤(LDL-cholesterol)을 측정하였다.

### 2) 혈청 지방산 분석

혈청 시료를 냉동에서 꺼내어 실온에서 녹인 후 혈청 시료 200  $\mu$ L를 시험관에 넣고 여기에 내부 표준 물질로 사용하는 D15-C18:0, D3-C12:0, D3-C14:0와 C15:0 지방산을 넣었다. 각각의 시험관에 1.8 mL의 포화된 sodium borate 용액을 넣고, 2 mL의 hexane과 함께 추출하였다. 혼합한 후 30분 동안 교반하고 2,000 rpm에서 5분 동안 원심분리 하였다. Hexane층을 제거하고 농축 염산 300  $\mu$ L을 넣어 pH를 1 이하로 조절하였다. 1.5 mL의 메틸렌클로라이드를 넣어 1분 동안 혼합한 후, 5분 동안 교반하여 2,000 rpm에서 10분 동안 원심분리 하였다. 아래층에 있는 메틸렌클로라이드층을 다른 시험관에 옮기고 추출된 메틸렌클로라이드층에 염화나트륨으로 포화된 1N 염산을 1 mL 넣고 혼합한 후 20분 동안 교반하여 2,000 rpm에서 10분 동안 원심분리 하여 물층(위층)을 버리고 메틸렌클로라이드층을 깨끗한 시험관에 옮기고 질소 농축기를 이용하여 메틸렌클로라이드를 증발 건조시켰다. MSTFA 50  $\mu$ L와 acetonitrile 50  $\mu$ L를 넣고 60°C에서 30분 동안 유도체화 반응시켰다. 유도체화가 완결된 후, 상온에서 10분간 방치 후, gas chromatography/mass selection(GC/MS) 자동분석용 vial에 반응물을 옮기고 GC/MS로 분석하였다. GC/MS 분석을 통해서 다음과 같이 혈청의 C6-C18 지방산을 분석하였다(Table 1, Fig. 1).

### 3) Carnitine 측정

L-carnitine은 carnitine dehydrogenases를 사용하여 NADH, thio-NAD<sup>+</sup>, carnitine dehydrogenase를 이용한 cycling 기법을 이용하여 415 nm에서 총(total) carnitine, 유리(free) carnitine, 아실(acyl) carnitine을 정량 분석하였다.

**Table 1.** Classification of Fatty Acid

No	Fatty acid	Chemical name	Common name
1	C6:0	Hexanoic acid	Caproic acid
2	C8:0	Octanoic acid	Caprylic acid
3	C10:1	Decenoic acid	
4	C10:0	Decanoic acid	Capric acid
5	C12:1	Dodecenoic acid	
6	C12:0	Dodecanoic acid	Lauric acid
7	C14:2	Tetradecenedioic acid	
8	C14:1	Tetradecenoic acid	Myristoleic acid
9	C14:0	Tetradecanoic acid	Myristic acid
10	C16:1	Hexadecenoic acid	Palmitoleic acid
11	C16:0	Hexadecanoic acid	Palmitic acid
12	C18:2	Pctadecenedioic acid	Linoleic acid
13	C18:1	Octadecenoic acid	Oleic acid
14	C18:0	Octadecanoic acid	Stearic acid

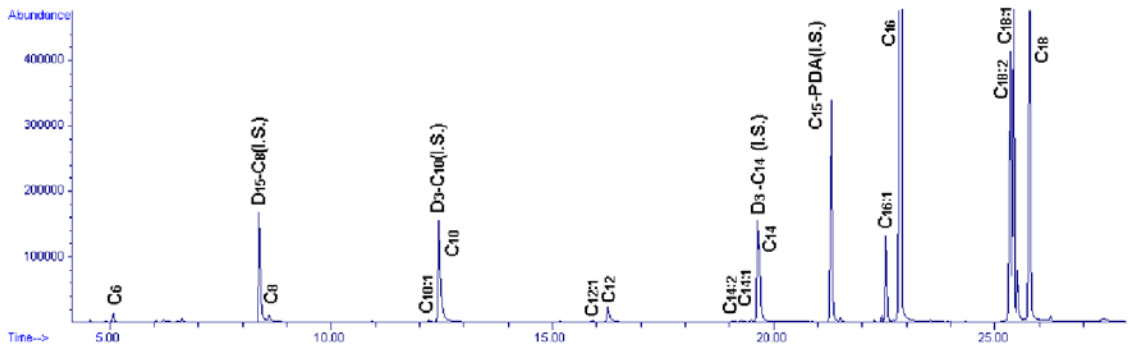
**3. 통계처리**

각 값의 평균값과 표준 편차를 구하였으며, Student t-test를 이용하여 통계처리를 하였고 유의수준은 P값을 0.05 이하로 정의하였다.

**결 과**

**1. 혈청 지질 분석**

혈청 총 콜레스테롤, 고분자량 콜레스테롤, 저분자량 콜레스테롤은 두 군 사이에 의미있는 차이가 없었으며, 중성지방은 1주일째에 A군은 131.3±31.3 mg/dL, B군은 90.0±7.0 mg/dL로 B 군에서 의미있는 감소를 보였다(P<0.05, Table 2).



**Fig. 1.** Serum fatty acid was analyzed with gas chromatography/mass selective detector(GC/MS detector). Consecutive fatty acid appeared in time sequence. C6:hexanoic acid, C8:octanoic acid, C10:decanoic acid, C10:1:decenoic acid, C12:dodecanoic acid, C12:1:dodecenoic acid, C14:tetradecanoic acid, C14:1:tetradecenoic acid, C14:2:tetradecenedioic acid, C16:hexadecanoic acid, C16:1:hexadecenoic acid, C18:0:octadecanoic acid, C18:1:octadecenoic acid, C18:2:octadecenedioic acid.

**Table 2.** Serum Lipid Profiles(mg/dL)

Lipid profile	Group	1 day	1 week	2 week
Serum cholesterol level	A	98.0±4.5	113.0±14.7	102.0±2.1
	B	108.0±25.5	112.0±6.1	110.2±2.6
Serum triglyceride level	A	120.0±5.6	131.3±31.3	85.0±16.1
	B	121.3±23.5	90.0±7.0*	118.1±21.0
Serum HDL levels	A	33.0±2.5	30.0±4.9	24.0±3.0
	B	31.7±7.8	30.0±2.6	31.6±2.4
Serum LDL level	A	40.8±3.5	51.1±10.4	61.0±4.3
	B	52.1±13.1	64.0±8.2	61.0±11.2
Serum fatty acid level	A	251.5±19.0	267.2±29.4	244.8±4.3
	B	223.4±97.5	252.6±24.97	242.6±6.1

\*P<0.05 compare to group A

Abbreviations : HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein

**2. 혈청 지방산 분석**

혈청 총 지방산은 1일째 A군에서  $251.5 \pm 19.0 \mu\text{mol/L}$ , B군에서  $223.4 \pm 97.5 \mu\text{mol/L}$ 로 두 군 사이에 유의한 차이가 없었고, 1주일째에 A군에서는  $267.2 \pm 29.4 \mu\text{mol/L}$ , B군에서는  $252.6 \pm 24.97 \mu\text{mol/L}$ 로 B군에서 약간의 감소를 보였으나 통계학적 유의성은 없었다( $P > 0.05$ , Table 3). 이들을 GC/MS 분석으로 C6에서 C18 지방산으로 세분화하였을 때, 장

쇄 지방산인 C18:2(linoleic acid)가 1일째에 A군이  $80.7 \pm 16.7 \mu\text{mol/L}$ , B군이  $81.9 \pm 13.9 \mu\text{mol/L}$ 로 차이가 없었으나 1주일째에 A군이  $102.6 \pm 11.1 \mu\text{mol/L}$ , B군이  $62.7 \pm 22.9 \mu\text{mol/L}$ 로 B군에서 유의하게 감소하였다( $P < 0.05$ , Table 4).

**3. L-carnitine 분석**

L-carnitine 투여 후 측정된 총 carnitine, 유리 carnitine, 아실 carnitine치는 1일째에  $173.6 \pm 63.9 \mu\text{mol/L}$ ,  $105.2 \pm 6.2 \mu\text{mol/L}$ ,  $38.5 \pm 1.8 \mu\text{mol/L}$ , 1주일째에  $172.4 \pm 12.3 \mu\text{mol/L}$ ,  $120.8 \pm 7.9 \mu\text{mol/L}$ ,  $51.6 \pm 7.2 \mu\text{mol/L}$ , 2주일째에  $180.1 \pm 13.7 \mu\text{mol/L}$ ,  $134.8 \pm 7.6 \mu\text{mol/L}$ ,  $45.2 \pm 6.1 \mu\text{mol/L}$ 로 모두 B군이 A군보다 유의하게 높았으나 투여 누적 용량에 따라 유리 carnitine만이 유의한 증가를 보였다( $P < 0.05$ , Table 5).

**Table 3.** Serum Total Fatty Acid Levels ( $\mu\text{mol/L}$ )

Group	1 day	1 week	2 weeks
A	$251.5 \pm 19.0$	$267.2 \pm 29.4$	$244.8 \pm 4.3$
B	$223.4 \pm 97.5$	$252.6 \pm 24.97$	$242.6 \pm 6.1$

$P > 0.05$

**Table 4.** Serum Fatty Acid Levels ( $\mu\text{mol/L}$ )

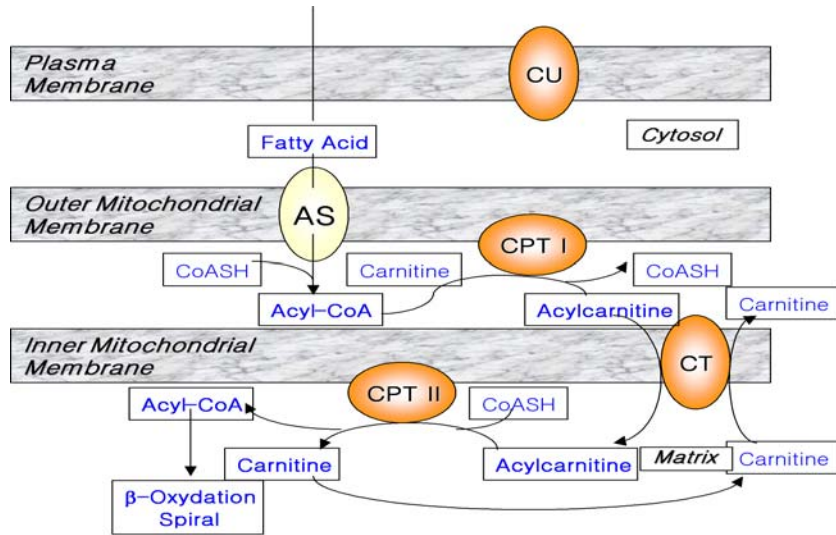
Group	1 day		1 week		2 weeks	
	A	B	A	B	A	B
C6	$2.8 \pm 2.2$	$4.5 \pm 2.9$	$2.9 \pm 0.1$	$2.2 \pm 0.3$	$2.0 \pm 0.1$	$2.2 \pm 0.3$
C8	$3.3 \pm 6.9$	$10.9 \pm 8.5$	$9.0 \pm 2.1$	$9.9 \pm 1.9$	$9.1 \pm 2.1$	$8.6 \pm 1.9$
C10:1	$0.1 \pm 0.2$	$0.3 \pm 0.2$	$0.5 \pm 0.0$	$0.6 \pm 0.3$	$0.4 \pm 0.0$	$0.4 \pm 0.3$
C10	$2.5 \pm 0.8$	$1.7 \pm 0.7$	$0.9 \pm 0.1$	$0.8 \pm 0.1$	$0.9 \pm 0.1$	$1.0 \pm 0.1$
C12:1	$0.02 \pm 0.01$	$0.08 \pm 0.02$	$0.16 \pm 0.02$	$0.13 \pm 0.06$	$0.1 \pm 0.01$	$0.13 \pm 0.06$
C12	$2.1 \pm 1.5$	$3.5 \pm 2.3$	$2.6 \pm 1.5$	$2.5 \pm 2.3$	$2.7 \pm 1.5$	$2.7 \pm 2.3$
C14:2	$0.3 \pm 0.2$	$0.4 \pm 0.2$	$0.6 \pm 0.0$	$0.6 \pm 0.1$	$0.5 \pm 0.0$	$0.9 \pm 0.1$
C14:1	$0.4 \pm 0.4$	$0.8 \pm 0.6$	$0.5 \pm 0.4$	$0.8 \pm 0.6$	$0.8 \pm 0.4$	$1.6 \pm 0.6$
C14	$5.0 \pm 3.4$	$10.5 \pm 4.9$	$9.9 \pm 3.4$	$10.6 \pm 4.9$	$9.9 \pm 3.4$	$13.3 \pm 4.9$
C16	$5.0 \pm 4.0$	$0.5 \pm 4.7$	$3.1 \pm 4.0$	$3.2 \pm 4.7$	$3.1 \pm 4.0$	$3.9 \pm 4.7$
C16:1	$0.9 \pm 12.1$	$45.6 \pm 8.2$	$32.1 \pm 4.2$	$24.0 \pm 8.9$	$14.4 \pm 4.2$	$17.2 \pm 8.9$
C18:2	$80.7 \pm 16.7$	$81.9 \pm 13.9$	$102.6 \pm 11.1$	$62.7 \pm 22.9^*$	$38.7 \pm 11.1$	$46.1 \pm 12.9$
C18:1	$37.1 \pm 19.0$	$53.1 \pm 12.1$	$58.5 \pm 10.3$	$47.3 \pm 14.1$	$24.4 \pm 10.3$	$33.9 \pm 14.1$
C18	$16.8 \pm 16.1$	$14.9 \pm 11.6$	$11.9 \pm 16.1$	$8.4 \pm 0.8$	$7.4 \pm 6.1$	$9.6 \pm 0.8$

\* $P < 0.05$  compare to group A

**Table 5.** Serum Carnitine Level According to Dose of L-carnitine ( $\mu\text{mol/L}$ )

	Group	1 day	1 week	2 week
Total carnitine	A	$37.3 \pm 7.5$	$38.3 \pm 5.9$	$36.6 \pm 9.3$
	B	$173.6 \pm 63.9$	$172.4 \pm 12.3$	$180.1 \pm 13.7$
Free carnitine	A	$31.7 \pm 7.7$	$31.3 \pm 3.4$	$27.2 \pm 1.8$
	B	$105.2 \pm 6.2^*$	$120.8 \pm 7.9^*$	$134.8 \pm 7.6^*$
Acyl carnitine	A	$5.6 \pm 0.8$	$7.0 \pm 3.5$	$9.3 \pm 0.9$
	B	$38.5 \pm 1.8$	$51.6 \pm 7.2$	$45.2 \pm 6.1$

\* $P < 0.05$  compare to group A



**Fig. 2.** Free fatty acid cannot pass directly through the mitochondrial membrane, but must undergo series of enzymatic reactions. Free fatty acid is catalyzed by acyl-CoA synthetases present in the outer mitochondrial membrane to yield a fatty acyl-CoA. Fatty acyl-CoA transiently attach to carnitine and carnitine acyltransferase I, present on the outer face of inner membrane, catalyze fatty acyl group from CoA to carnitine to form fatty acyl-carnitine. Fatty acyl-carnitine is carried across the inner mitochondrial membrane by acyl-carnitine/carnitine transporter. After the entry into inner mitochondria, the fatty acyl group is enzymatically transferred from carnitine to intramitochondrial CoA by carnitine acyltransferase II, located on the inner face of inner mitochondrial membrane. This isozyme generates fatty acyl-CoA and release it along with free carnitine into the matrix. Fatty acyl-CoA then enter  $\beta$ -oxydation spiral. AS : acyl synthetase, CPT I : carnitine acyltransferase I, CT : acyl-carnitine/carnitine transporter, CPT II : carnitine acyltransferase II, CoASH : CoA synthetase.

## 고 찰

비만이란 체내에 지방 세포의 수가 증가하거나 크기가 커져서 피하층과 신체조직에 과도한 양의 지방이 축적되어 대사 장애를 동반하는 상태를 말한다. 소아 비만은 계속적으로 증가하는 추세이며, Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)에 의하면 소아의 20-27%에서, 성인의 33%에서 비만이 발생한다고 보고하였다<sup>15)</sup>. 비만의 합병증으로 고지혈증, 고혈압, 관상동맥질환, 지방간, 인슐린 저항 등이 발생하며, 운동 능력에 열등감을 갖게 되고, 심인성의 정신적 장애도 나타날 수 있다<sup>3, 4)</sup>.

복부 비만은 연속적인 심혈관 질환으로 인한 사망의 가능성을 높이는데<sup>14)</sup> 이러한 복부 비만과 관련된 심혈관 질환 위험의 증가는 유리 지방산의 섭취 증가와 유동(influx)에 의해 일차적으로 일어난다<sup>14, 16, 17)</sup>. 유리 지방산이 증가할 때 간의 역할이 중요한데, 유리

지방산의 증가에 따라 간세포에서 유리 지방산 흡수가 증가하면 간에서의 중성지방의 합성이 증가하고<sup>16)</sup> 혈중 apolipoprotein B, LDL 콜레스테롤 형성 증가를 초래하며, 화이브리노겐 합성이 촉진되어 복부 비만, 인슐린 저항과 고지방 식이 등을 초래한다<sup>21)</sup>. 간에서의 지방산 산화도 증가시켜 간 인슐린 수용체의 발현을 감소시키고<sup>18, 19)</sup> 반면에 당원 생성(glucogenesis)을 촉진시킨다<sup>20)</sup>. 따라서 과도한 지방산 산화는 비만이나 당뇨와 관련된 인슐린 저항을 유발한다<sup>14)</sup>. 특히 복부 비만에서 간문 지방 세포(hepatic portal adipocyte)는 항 고지질혈증 약물이나 호르몬에 덜 민감하여 혈중 지방에 많은 영향을 미치며 순환하는 유리 지방산의 약 50%를 변동시킨다<sup>17)</sup>. 유리 지방산 중에서 중쇄(medium chain) 지방산은 우유에 다량 존재하고 장쇄 지방산 중에서 18개의 탄소를 가진 리놀레인 산(linoleic acid, C18:2)과 리놀레닌 산(linolenic acid, C18:3)은 인간에게 필수 지방산이다.

비만 환자에서 간의 carnitine 농도가 감소되어 있

다고 보고가 있으나 그 기전은 잘 알려져 있지 않다. Clouet 등<sup>22)</sup>에 의하면 비만 쥐에서 마른 쥐에 비해 간 비대가 더 심하였고 중성지방도 증가하였던 것으로 미루어 지방이 산화보다 저장 및 에스테르화(esterification)로의 진행이 뚜렷하였고, 그 원인은 이들 쥐에서 carnitine 양의 현저한 감소와 carnitine acyltransferase I의 활동 저하로 지방산이 미토콘드리아 내로 적게 이동하였을 것으로 추측된다고 하였다. 또한 Kim 등<sup>23)</sup>은 비만에 따른 근육 내 지방 산화의 감소에 관여하는 세포 구조는 정확하게 밝혀지지 않았지만, 비만환자의 근육세포에서 장쇄 지방산의 미토콘드리아 내로 이동시키는데 관여하는 carnitine, carnitine acyltransferase I과 carnitine acyltransferase II의 활동 저하로 인한 것으로 보고하였다.

일부에서는 비만 환자에서 혈중 carnitine 농도가 일반인보다는 높았으나 상대적으로는 부족한 상태를 보고하였다. Harper 등<sup>5)</sup>에 의하면 총 carnitine 농도와 유리/총 carnitine비는 대조군에 비하여 비만 환자에서 유의하게 높았다. 간에서 유리 carnitine의 농도는 대조군에 비하여 비만인에서 2배로 높았고 아실 carnitine농도는 같았다. 평균 총 carnitine 농도는 대조군보다 60% 더 높았다. 단식이나 당뇨병 케톤증일 경우 혈청 유리 carnitine은 감소하였고 혈청과 소변의 아실 carnitine은 증가하였다<sup>10)</sup>.

비만 대상자에서 간과 근육 carnitine 농도 사이에 유의한 상관 관계를 보였다. 혈청 인슐린 농도는 지방 침윤의 정도와 양의 상관 관계를, 간의 carnitine의 농도와는 음의 상관관계를 보였다<sup>5)</sup>.

유리 지방산을 조절하기 위하여 식이 요법을 통하여 이것의 방출을 줄이거나<sup>24)</sup> 지방 세포에서 저장된 상태로 유지시키기 위해 항 고지질혈증 약물을 사용하고 있다<sup>25)</sup>. 또 유리 지방산의 선택적 산화를 증가시키는 방법으로 L-carnitine 투여가 대두되었다<sup>22)</sup>. L-carnitine은 필수 아미노산인 라이신(lysine)과 메티오닌(methionine)을 기질로 간과 신장에서 비타민 C, 비타민 B<sub>6</sub> 및 철분을 조효소로 사용하여 생성된 후 골격근과 심장 등으로 이동된다<sup>17)</sup>. 지방산은 중성 지방 형태로 저장되고, 저장 지방산은 가수 분해되어 유리 지방산이 되며 이를 필요로 하는 세포로 이동한다. 지방산의 이화 작용의 대부분이 미토콘드리아에서 일어나는  $\beta$ -산화 작용인데, 중쇄 지방산은 바로 미토콘드리아 내로 들어가는 반면, 장쇄 지방산은 세포 안으

로 들어가기 위해서는 지방 아실 조효소 A(fatty acyl Coenzyme A, acyl CoA)형태로 carnitine과 결합하여야 한다(carnitine cycle, carnitine shuttle). 지방 아실 조효소 A 형태로 되어 세포 내로 흡수된 지방산은 세포질 내에 있는 fatty acyl CoA synthetase (thiokinase)에 의해 fatty acyl CoA 형태로 전환되고 이것이 미토콘드리아의 외막과 내막 사이에 존재하는 carnitine과 내막의 바깥쪽에 존재하는 carnitine acyltransferase I에 의해 fatty acyl-carnitine의 형태로 변환되고 이 결합체가 기질과 연결 통로로 있는 acyl-carnitine/carnitine 운반체(transporter)로 촉진 확산(facilitated diffusion)되고, 다시 내막 안쪽에 존재하는 carnitine acyl-transferase II에 의해 fatty acyl CoA와 carnitine으로 분리되어 지방산은 미토콘드리아 기질 안에서  $\beta$ -산화를 통하여 에너지를 방출하고 carnitine은 운반체를 통해 다시 막 사이로 이동한다(Fig. 2).

유리 지방산을 감소시키기 위해 다음과 같은 치료를 할 수 있다. 치료로 지방 성분을 낮추는 음식, 인슐린 감수성 증진을 위해 운동 훈련, 항 지질 분해 약제, hydroxyxtrate, carnitine, fish omega-3s 등을 사용할 수 있다<sup>14)</sup>. 식사 지방의 선택은 지방산 산화에 영향을 줄 수 있다. 올레인 산(oleic acid)이 풍부한 음식은 인슐린 민감도에 비교적 효과가 있고<sup>26)</sup> omega-3s는 인슐린 민감도를 향상시킨다<sup>27)</sup>. 올레인 산은 경구나 주사로 줄 수 있고 다른 지방보다 빨리 산화된다<sup>14)</sup>. 스테아린 산(stearic acid)의 산화율은 올레인 산의 20% 정도이다. 반면에 리놀레인 산(linoleic acid)은 중간 정도로 산화된다. L-carnitine의 첨가는 완충 기전을 통하여 지나친 fatty acyl CoA의 역효과를 완화시킬 수 있다. 조직에서 carnitine치의 증가는 fatty acyl CoA에서 fatty acyl carnitine으로 전환을 자극해서 fatty acyl coA의 수치를 감소시킨다. 협심증이나 간헐적인 파행(claudication), 허혈 질환을 가진 비만 대상자, 고 중성지방혈증에서 지질을 낮추는 약으로 사용되어 왔다<sup>7-10)</sup>. L-carnitine은 지방간을 약화시키는 효과를 가진 것으로 보고되었다<sup>11)</sup>. Carnitine이 혈청 중성 지방을 감소시키는 작용 기전은 비만 쥐의 간에서 중성지방의 분비의 감소를 통해서 나타난다<sup>10)</sup>. 중성 지방이 높은 Zucker 쥐에게 피하로 L-carnitine을 약리 용량으로 투여하였을 때 8-12주 후에 혈청 중성지방이 감소하였으나 마른 쥐에는 변화

가 없었다<sup>10)</sup>. McGarry 등<sup>28)</sup>은 L-carnitine은 간에서의 carnitine palmitoyltransferase-A(CPT-A)와 연속적인 β-산화를 증가시킨다고 하였으나, 반면 Brady 등<sup>10)</sup>은 간의 carnitine농도는 치료된 비만 쥐에서 실제적으로 억제되어 있어서 CPT-A kinetic이나 maloyl CoA synthetase에는 효과가 없었고, L-carnitine은 지방산 대사와는 관계가 없이 중성 지방의 감소와 축적을 결정한다고 하였다<sup>10)</sup>. 마른 쥐에서 L-carnitine 투여는 중성 지방의 과분비나 고 중성지방 혈증과 상관없었다<sup>29)</sup>. L-carnitine 투여는 안전하고, 지단백 lipase 활동을 효과적으로 증가시켜 혈청 중성 지방을 감소시킬 수 있다.

본 연구에서 Sprague Dawley 쥐를 A, B군으로 나누어 시험한 결과 carnitine을 투여한 군에서 혈청 지질 중 중성 지방이 1주일째에 90.0±7.0 mg/dL로 의미 있는 감소를 보였고, 비록 총 지방산은 감소하지 않았으나 이를 GC/MS 분석으로 C6에서 C18 지방산으로 세분화하였을 때 장쇄 지방산 중에서 팔미틴 산, 리놀레인 산, 올레인 산이 많은 부분을 차지하였고, 1주일째에 장쇄 지방산 중의 하나인 리놀레인 산이 carnitine 투여한 군에서 62.7±22.9 μmol/L로 유의하게 감소하였다. 이 효과는 비만 쥐에 투여하면 더 효과가 뚜렷할 것으로 생각한다. 본 연구 결과에서는 Brady 등<sup>10)</sup>의 논문과 다르게 중성 지방과 지방산 대사에도 영향을 미침을 알 수 있었다. 또한 L-carnitine 투여 후 두 군 사이의 carnitine(total, free, acyl)치를 측정된 결과 모두 투여 후에 유의하게 증가하였으나, 유리 carnitine 만이 투여 누적 용량의 증가에 따라 유의한 증가를 보였다.

비만 쥐에서 L-carnitine이 혈청 지방산 대사와 carnitine acyltransferase 효소에 미치는 영향에 대해서 추후에 연구할 계획이고, 앞으로 이 논문을 기초로 하여 비만 환자에서 L-carnitine 치료 후의 혈청 지방산과 carnitine에 미치는 영향에 대해서도 연구할 계획이다.

**요 약**

**목 적 :** L-carnitine은 carnitine acyltransferase 효소에 의해 장쇄(long chain)지방산을 세포질에서 미토콘드리아로 이동시킬 때 필요한 효소로 미토콘드리아 내로 이동된 장쇄 지방산은 β-산화를 거쳐 신체

의 에너지원으로 사용된다. 비만 치료 방법의 하나로 L-carnitine을 투여하여 간과 근육세포의 산화를 증가시켜 혈청 지방을 감소시키려는 시도가 있으며, 실제로 L-carnitine이 혈청 지방산을 낮추는지를 알아보기 위해 본 연구를 실시하였다.

**방 법 :** 250 g 내외의 Sprague Dawley 쥐를 두 군으로 나누어 실험하였다. A군은 정상 대조군, B군에서 L-carnitine을 200 mg/kg씩 매일 복강 내로 투여하였다. Hitachi 기기를 이용하여 총 콜레스테롤, 중성지방, 고분자량 콜레스테롤, 저분자량 콜레스테롤을 측정하였고, 혈청 C6-C18 지방산은 GC/MS 분석에 의해 1일, 1주, 2주에 측정하였다. Cycling 기법을 이용하여 총 carnitine, 유리 carnitine, 아실 carnitine을 정량 분석하였다.

**결 과 :**  
1) 혈청 총 콜레스테롤, 고분자량 콜레스테롤, 저분자량 콜레스테롤은 두 군 사이에 유의한 차이가 없었으나, 중성지방은 1주일째에 A군은 131.3±31.3 mg/dL인데 반하여 B군은 90.0±7.0 mg/dL로 의미 있는 감소를 보였다.

2) 혈청 총 지방산은 A군에 비해 B군에서 1주에만 약간의 감소를 보였으나 통계학적 유의성은 없었다. 1주일째 장쇄 지방산인 리놀레인 산(linoleic acid)이 B군에서 A군에 비해 유의하게 감소하였다.

3) L-carnitine투여 후 carnitine(total, free, acyl)치는 1일째, 1주일째 및 2주일째에 모두 B군이 A군보다 유의하게 높았으나, 유리 carnitine 만이 투여 누적 용량에 따라서 유의한 증가를 보였다.

**결 론 :** L-carnitine 투여 후 1주일째에 혈중 중성 지방의 농도가 감소하였고, 리놀레인 산이 미토콘드리아 내로 이동함으로써 혈중 농도의 감소를 보였다.

**참 고 문 헌**

- 1) Schonfeld-Warden N, Warden CH. Pediatric Obesity; An overview of etiology and treatment. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:339-61.
- 2) 조수진, 박세진, 황일태, 홍영미. 비만아에서 심혈관 질환 발생 위험인자에 대한 연구. *소아과* 2001;44:493-500.
- 3) Knittle JL, Merritt RJ, Dixon-Shames D, Ginsberg-Fellner F, Timmers KI, Katz DP. *Textbook of Pediatric Nutrition*. New York: Raven Press, 1981:415-34.

- 4) Dietz WH. Pediatric Nutrition. Stoneham: Butterworth Publishers, 1987:525-38.
- 5) Harper P, Wadström C, Backman L, Cederblad G. Increased liver carnitine content in obese women. *Am J Clin Nutr* 1995;61:18-25.
- 6) Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Principle of Biochemistry. 2nd ed. New York: Worth Publishers, 1993:483-5.
- 7) Cherchi A, Lai C, Angelino F, Trucco G, Caponnetto S, Mereto PE, et al. Effects of L-carnitine on exercise tolerance in chronic stable angina: a multi-center, double-blind, randomized, placebo controlled crossover study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985;23:569-72.
- 8) Brevetti G, Chiariello M, Ferulano C, Policicchio A, Nevola E, Rossini A, et al. Increases in walking distance in patients with peripheral vascular disease treated with L-carnitine; a double-blind, cross over study. *Circulation* 1988;77:767-73.
- 9) Fazekas T, Csati S, Selmeczi A, Udvary E, Szaberes L. Effects of L-carnitine in acute myocardial ischemia. *Acta Physiol Hung* 1986;67:199-205.
- 10) Brady LJ, Knoeber CM, Hoppel CL, Leathers CW, McFarland D, Brady PS. Pharmacologic action of L-carnitine on hypertriglyceridemia in obese Zucker rats. *Metabolism* 1986;35:555-62.
- 11) Sachan DS, Rhew TH, Ruark RA. Ameliorating effects of carnitine and its precursors on alcohol-induced fatty liver. *Am J Clin Nutr* 1984;39:738-44.
- 12) Sayed-Ahmed MM, Shouman S, Rezk B, Khalifa M, Osman AM, El-Merzabani MM. Propionyl-L-carnitine as potential protective agent against adriamycin induced impairment of fatty acid beta-oxidation in isolated heart mitochondria. *Pharmacol Res* 2000;41:143-50.
- 13) Sayed-Ahmed MM, Shaarawy S, Shouman SA, Osman AM. Reversal of doxorubicin-induced cardiac metabolic damage by L-carnitine. *Pharmacol Res* 1999;39:289-95.
- 14) McCarty MF. Reduction of free fatty acids may ameliorate risk factors associated with abdominal obesity. *Medical Hypotheses* 1995;44:278-86.
- 15) Kuczmarski PS, Flegal KM, Campbell SM. Increasing prevalence of overweight among US adult: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994;272:205-10.
- 16) Björntorp P. Portal adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990;10:493-6.
- 17) Björntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991;14:1132-43.
- 18) Mehrabian M, Peter JB, Barnard RJ, Lusic AJ. Dietary regulation of fibrinolytic factors. *Atherosclerosis* 1990;84:25-32.
- 19) Svedberg J, Björntorp P, Smith U, Lönnroth P. Free fatty acid inhibition of insulin binding, degradation, and action in isolated rat hepatocytes. *Diabetes* 1990;39:570-4.
- 20) Foley JE. Rationale and applications of fatty acid oxidation inhibitors in treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992;15:773-84.
- 21) Vague P, Juhan-Vague I, Alessi MC, Badier C, Valadier J. Metformin decreases the high plasminogen activator inhibition capacity, plasma insulin and triglyceride levels in non-diabetic obese subjects. *Thromb Haemost* 1987;57:326-8.
- 22) Clouet P, Henninger C, Bézard J. Study of some factors controlling fatty acid oxidation in liver mitochondria of obese Zucker rats. *Biochem J* 1986;239:103-8.
- 23) Kim JY, Hickner RC, Cortright RL, Dohm GL, Houmard JA. Lipid oxidation is reduced in obese human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E1039-44.
- 24) Jenkins DJ, Jeckins AL, Wolever TM, Vuksan V, Rao AV, Thompson LU, et al. Low glycemic index: lente carbohydrates and physiological effects of altered food frequency. *Am J Clin Nutr* 1994;59:706S-9S.
- 25) Mycek MJ, Gertner SB, Perper MM. Lippincott's illustrated Review; Pharmacology. Philadelphia: J. B. Lippincott. Co, 1992:199-206.
- 26) Campbell LV, Marmot PE, Dyer JA, Borkman M, Storlien LH. The high-monounsaturated fat diet as a practical alternative for NIDDM. *Diabetes Care* 1994;17:177-82.
- 27) Popp-Snijder C, Schouten JA, Heine RJ, van der Meer J, van der Veen EA. Dietary supplementation of omega-3 polyunsaturated fatty acids improves insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res* 1987;4:141-7.
- 28) McGarry JD, Robles-Valdes C, Foster DW. Role of carnitine in hepatic ketogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:4385-8.
- 29) Wang CS, Fukuda N, Ontko JA. Studies on the mechanism of hyper-triglyceridemia in the genetically obese Zucker rat. *J Lipid Res* 1984;25:571-9.