

비만관련 합병증의 이해

영남대학교 의과대학 소아과학교실

최 광 해

Obesity-associated Morbidity

Kwang Hae Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Obesity tracks from childhood into adulthood, and the persistence of obesity rises with age among obese children. Obesity are independent risk factors for increased morbidity and mortality throughout the lifecycle. Obese individuals develop resistance to the cellular actions of insulin, characterized by an impaired ability of insulin to inhibit glucose output from the liver and to promote glucose uptake in fat and muscle. Insulin resistance is a key etiological factor for type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, nonalcoholic steatohepatitis, polycystic ovarian syndrome. [Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 11(Suppl 1): 149~152]

Key Words: Obesity, Insulin resistance, Morbidity

서 론

경제 성장과 더불어 식생활이 서구화되고, 실내 생활이 늘어남에 따라 비만인구가 늘어나고 있는 것은 주지의 사실이다. 비만이라고 함은 체중이 늘어나는 것을 의미하는 것이 아니라 체지방이 신체에 과다하게 축적되는 것이다. 비만과 관련된 합병증으로는 정형 외과적 문제, 심리적 문제, 대사적 문제 등이 있으나, 지방의 증가로 인해 발생하는 인슐린 저항성이 비만으로 인해 발생하는 합병증의 중심에 있으므로 여기서는 주로 인슐린 저항성으로 인해 발생하는 합병증을 중심으로 알아보고자 한다.

본 론

지방세포는 지방(triglycerides and fatty acids)의 축적뿐만 아니라 여러 가지 호르몬 즉 adiponectin, resistin, tumor necrosis factor (TNF), leptin, interleukin-6 등을 분비하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 이들을 총칭하여 adipocytokine이라고 하는데 지방세포에서 분비되는 fatty acid와 adipocytokine들이 인슐린 저항성을 유발하며, 비만과 연관된 대사적 합병증을 일으키는 중심이다.

1. 인슐린 저항성

인슐린은 췌장의 베타세포에서 분비되는 중요한 대사 호르몬으로써 여러 기관 특히 근육, 간, 지방조직에서 포도당의 흡수를 촉진하고, 지방조직에서 지방분해

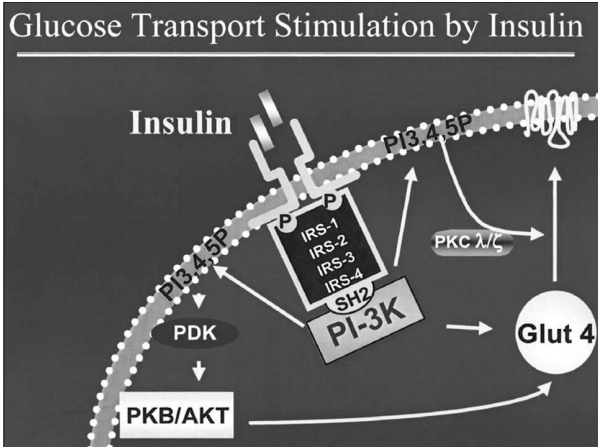


Fig. 1. Molecular mechanism of insulin-stimulated transport. The insulin-dependent glucose transporter 4 (GLUT4) is translocated by a phosphatidylinositol 3-kinase (PI 3K)-dependent pathway including PKB/AKT and PKC stimulation downstream of PI3K [Reproduced with permission from H. U. Ha¹¹ ring: Exp Clin Endocrinol Diabetes 107[Suppl 2]:S17—S23, 1999 (7).] PI3,4,5P, Phosphatidylinositol 3,4,5-phosphate; PDK, phosphatidylinositol (3,4,5)-phosphate-dependent kinase; IRS, insulin receptor substrate (adapted from Matthaei S et al. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance, Endocr Rev 2000;21:585-618).

를 억제하는 작용을 한다. 인슐린이 인슐린 수용체와 결합을 하면 tyrosine kinase가 활성화되고 insulin receptor substrate (ISR-1)의 인산화가 일어나 phosphatidylinositol-3 (PI-3) kinase가 활성화되어 포도당 운반체인 GLUT-4가 세포막으로 이동하여 포도당을 세포내로 흡수하게 된다²⁾(Fig. 1). 그러나 근육이나 간과 같은 비 지방조직에 지방에 축적되면 지방 중 특히 diacylglycerol (DAG)이나 long-chain fatty acyl-CoA (LCFA-CoA) 등이 protein kinase C (PKC)의 활성화를 통하여 IRS-1의 정상적인 인산화를 감소시켜 인슐린 저항성을 유발한다고 한다³⁾. 그리고 이 외에도 지방세포에서 분비하는 tumour necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6)에 의해서도 인슐린 저항성이 유발된다⁴⁾.

2. 제2형 당뇨병

인슐린 저항성이 있으면 췌장의 베타세포에서 보상적으로 인슐린을 많이 분비하여 정상적인 혈당을 유지하지만 점차적으로 췌장의 베타세포의 기능이 떨어지면서 당불내성 상태를 초래하고 결국 제2형 당뇨가 발

생하게 된다. 이런 현상은 수년간에 걸쳐서 나타난다⁵⁾.

3. 고혈압

인슐린 저항성으로 인해 고인슐린혈증이 유지되면 신장에서 나트륨과 물의 재흡수 증가, 혈관 평활근 세포내로 칼슘과 나트륨의 증가로 혈관 평활근의 비대와 과반응성을 유발하고 교감신경의 활성도를 증가시켜 고혈압을 유발하게 된다^{6~8)}.

4. 이상지혈증

중성지방(TG)의 증가와 고밀도 지단백 콜레스테롤 (HDL-cholesterol)의 감소가 특징적이며 저밀도 지단백 콜레스테롤도(LDL-cholesterol) 농도의 증가는 없으나 작은 크기의 저밀도 지단백 콜레스테롤이 많은 부분을 차지하여 심혈관 질환의 발생과 연관이 있다^{9,10)}.

5. 비 알코올성 지방간염(Non-alcoholic steatohepatitis)

비 알코올성 지방간염은 지방증, 괴사성 염증, 섬유화가 특징인 간질환으로, 진행하면 간경화나 간암으로 진행할 수 있으며, 인슐린저항성이 비 알코올성 지방간염의 주된 원인인자 중 하나이다. 비 알코올성 지방간염의 발생은 두 단계로 설명되어진다. 먼저 첫 단계로 인슐린 저항성으로 인해 혈중 유리 지방산이 증가하면 간으로의 유입이 증가하여 간 내에서 중성지방 합성의 증가와 더불어 지방산의 산화가 감소로 인해 간에 지방이 축적되어 지방간이 유발된다. 다음 두 번째 단계는 다음 두 번째 단계는 산화 스트레스(oxidative stress)와 지방 과산화(lipid peroxidation)이다. 산화 스트레스는 미토콘드리아에 의한 지방산의 산화(β -oxidation) 증가로 발생한다. 산화 과정으로 인해 자유 전자(free electron), H₂O₂, 활성 산소(reactive oxygen species)가 발생하고, 강력한 항산화제인 glutathione, 비타민 E의 결핍을 초래한다^{11,12)}. 그리고 산화 스트레스는 여러 가지 사이토카인 TNF- α , TGF- β , IL-1, IL-6 등의 합성을 자극하여 간 손상을 초래한다고 한다(Fig. 2)^{13~15)}.

6. 흑색가시세포증(acantosis nigricans)

흑색가시세포증은 인슐린 저항성으로 인해 고인슐린혈증이 되면 말초 조직에서 증가된 인슐린이 insulin-

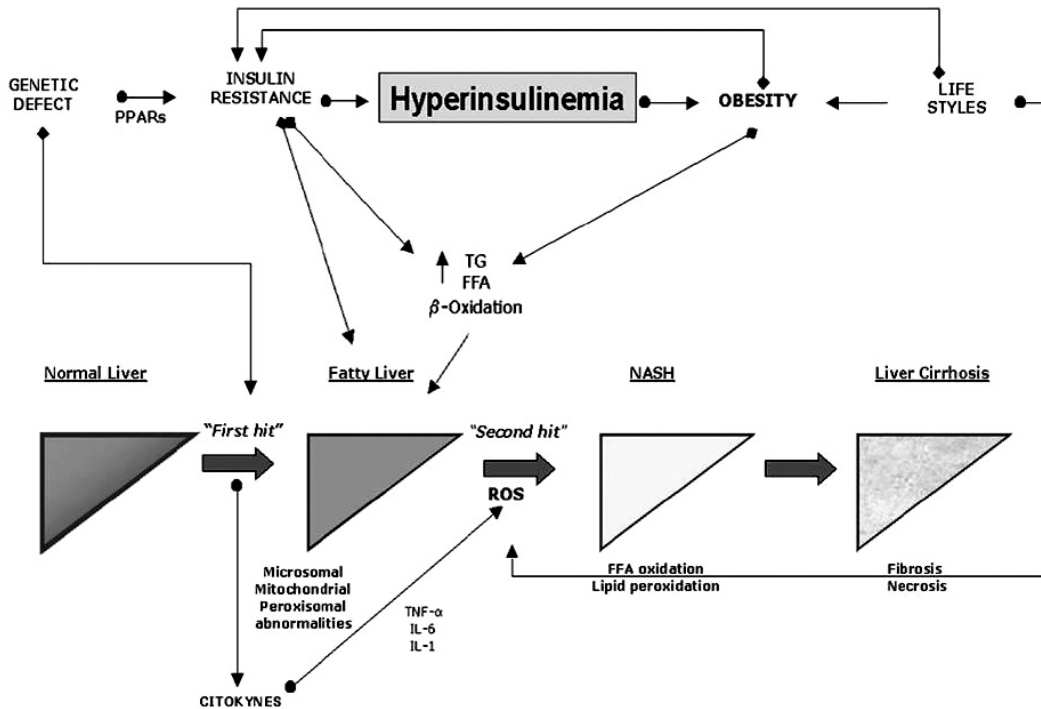


Fig. 2. Onset and progression of fatty liver towards NASH and liver cirrhosis. The "two hits" hypothesis is illustrated against a background of conditions including genetic defects, insulin resistance, hyperinsulinemia, obesity and life style. Intra- and extracellular molecular mechanisms of damage are also shown and include fatty acids β -oxidation, cytokines, lipid peroxidation. Abbreviations: ROS, reactive oxygen species (adapted from Portincasa et al. The emerging problem of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Rom J Gastroenterol. 2005;14:43-51).

like growth factor-1 (IGF-1) 수용체와 결합하여 각질세포(keratinocyte)와 섬유모세포(fibroblast)의 증식을 초래하여 발생한다^{16,17}.

7. 다낭성 난소증후군(polycystic ovarian syndrome)

다낭성 난소증후군의 특징적인 내분비 병리는 고안드로젠(hyperandrogenism), 고에스트로젠(hyperestrogenism)이다. 이러한 내분비 이상이 지속되면 월경장애, 무배란, 다모증, 난소의 다낭성 변화 등의 임상증상이 유발된다. 인슐린 저항성으로 인해 인슐린이 증가되면 인슐린이 난소 난포막 세포(theca cell)의 IGF-1 수용체와 결합하여 난포막 세포에서 안드로젠의 생성이 증가하게 된다. 그리고 또 혈중 인슐린의 증가는 간에서 (insulin like growth factor binding protein-1 (GFBP-1)의 생성을 저하시켜 유리 IGF-1 수용체 수가 증가하므로 안드로젠 생성을 더욱 촉진하게 된다. 또한 고인슐린 혈증은

간에서 성호르몬결합단백(sex hormone binding globulin)의 생성을 억제하여 유리 테스토스테론(free testosterone) 및 유리 에스트라디올(free estradiol)을 증가시키기 때문에 증가된 테스토스테론은 다모증을 유발시키고, 에스트라디올은 혈중 에스트로겐의 증가와 LH 분비 증가 및 FSH 분비를 감소시킴으로써 다낭성 난소와 월경장애, 무배란을 유발시킨다¹⁸.

요 약

비만으로 인해 체지방이 증가하면 증가된 지방에서 분비되는 여러 가지 사이토카인과 지방산에 의해 인슐린 저항성을 유발시키며, 인슐린 저항성으로 인해 이상지혈증, 고혈압, 심혈관계 질환, 제 2형 당뇨병, 비알코올성 지방간염, 다낭성 난소 증후군 등이 발생한다.

참 고 문 헌

- 1) Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22:1145-58.
- 2) Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Häring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev.* 2000;21:585-618.
- 3) Schmitz-Peiffer C. Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle: mechanisms induced by lipid oversupply. *Cell Signal* 2000;12:583-94.
- 4) Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology.* 2004 ;145:2273-82.
- 5) Khan CR. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 1066-82
- 6) Bjorntorp P, Holm G, Rosmond R, Folkow B. Hypertension and the metabolic syndrome: closely related central origin? *Blood Pressure* 2000;9:71-82.
- 7) McFarlane SU, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-719.
- 8) Daly PA, Landsberg L. Hypertension in obesity and NIDDM: Role of insulin and sympathetic nervous system. *Diabetes Care* 1991; 14:240-8.
- 9) Austin MA, Edwards KL. Small, dense low-density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and non-insulin-dependent diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:167-71.
- 10) Goldberg IJ. Diabetic Dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:965-71.
- 11) Leclercq IA, Farrell GC, Field J, et al. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000; 105:1067-75.
- 12) Vendemiale G, Grattagliano I, Caraceni P, et al. Mitochondrial oxidative injury and energy metabolism alteration in rat fatty liver: effect of the nutritional status. *Hepatology* 2001;33:808-15.
- 13) Albrecht H, Schook LB, Jongeneel CV. Nuclear migration of NF-KB correlates with TNF-mRNA accumulation. *J Inflamm* 1995;45:64-71.
- 14) Leonarduzzi G, Scavazza A, Biasi F, et al. The lipid peroxidation end product 4-hydroxy-2,3-nonenal up-regulates transforming growth factor beta1 expression in the macrophage lineage: a link between oxidative injury and fibrosclerosis. *FASEB J* 1997;11:851-7.
- 15) Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, Palasciano G. The emerging problem of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Rom J Gastroenterol.* 2005;14:43-51.
- 16) Matsuoka LY, Wortsman J, Gavin JR, et al. Spectrum of endocrine abnormalities associated with acanthosis nigricans. *Am J Med* 1987;83:719-25
- 17) Moller DE, Flier JS. Insulin resistance: mechanisms, syndromes and implications. *N Engl J Med* 1991;325: 938-48
- 18) 송영득. 다낭성 난소증후군과 비만. *대한비만학회.* 2000; 9:19-24.