

■ 연구회 모임

# 비만과 지방대사

김 성 수

충남대학교병원 가정의학과

## 초 록

지방대사는 식이요법, 운동요법에 국한된 것이 아니고 약물요법에도 그 이론적 기반을 제공하고 있다. 대사는 단순히 암기하는 것이 아니라 이해하는 것이다. 임상적으로 응용할 수 있는 내용과 꼭 알아야 할 기본적 이론을 중심으로 다루었다. 지방조직에 중성지방이 저장되고 분해되는 기전과 이에 영향을 미치는 인자, 혈장의 지방산이 골격근이나 간에서 대사되는 기전 등을 설명하여 비만환자에서 약물선택과 식사 및 운동지도에 응용할 수 있는 내용을 설명하고자 한다.

### 지방조직과 지방대사<sup>1)</sup>

지방조직은 갈색 지방조직과 백색 지방조직으로 나눈다. 갈색 지방조직은 세포질내에 미토콘드리아가 많아서 갈색을 띤다. 미토콘드리아에서는 thermogenin이라는 비공역단백(uncoupling protein)에 의해 ATP생성이 차단되고 열을 생성한다. 영아에서는 갈색 지방조직이 중요한 역할을 하나 자라면서 소실된다. 성인에서는 갈색 지방조직이 다시 나타날 수 있는지 또는 백색 지방조직이 갈색 지방조직으로 변환될 수 있는지 이론이 많다. 여기에서는 백색 지방조직의 대사(표 1)만을 설명하고자 한다.

### 중성지방의 저장

지방세포내에는 중성지방(triglyceride)의 형태로 지방이 저장되어 있다. 보통 수 년간에 걸쳐 저장된다. 중성지방이 저장되는 대사 경로는 다음 2가지이다.

### 1) 혈장에서 중성지방의 섭취

혈장의 중성지방은 카일로마이크론(chylomicron)이나 VLDL(very low density lipoprotein)과 같은 지단백의 내부에 존재하여 운반된다. 중성지방을 많이 함유한 지단백은 크기가 커서 모세혈관에서 간질액으로 빠져나가지 못한다. 따라서 직접 지방세포에 흡수되지 못하고 지단백 지방분해효소(lipoprotein lipase, LP)에 의해 유리지방산으로 가수분해되어야 지방세포로 흡수될 수 있다.

LP는 지방세포에서 생성되어 모세혈관으로 이동하여 모세혈관 내피세포에 있는 황산 헤파란(heparan sulfate)에 부착된다. 지단백이 LP와 접촉하면 중성지방이 가수분해되면서 지방산이 유리된다. 이 유리지방산은 농도차이에 의한 확산으로 간질을 거쳐 지방세포로 들어간다. 세포내로 들어온 지방산은 에스테르화(esterfication)되어 중성지방을 형성하며 저장된 지질방울에 합쳐진다. 혈액내 카일로마이크론-중성지방은 지방조직을 1번 순환할 때 동맥혈 농도의 30%가 지방조직에 저장된다.<sup>2)</sup> 백색 지방조직에서 지

방저장의 조절은 주로 LP의 조절과 관련이 있다. 그러나 미세한 조절은 지방세포에서 지방산의 흡수와 에스테르화의 조절로 이루어진다.

이 과정에서 인슐린은 lipoprotein lipase를 활성화시킨다. 지방만 먹는 경우는 거의 없으므로 지방과 탄수화물이 포함된 식사를 하는 경우 지방조직으로 지방이 더 많이 저장되게 된다. 지방세포내에서 지방산의 에스테르화는 해당과정을 통하여 생성된 glycerol 3-phosphate에 의해 자극되며 인슐린은 glycerol 3-phosphate를 증가시킨다. 따라서 인슐린은 지방조직에서 지방을 섭취하고 저장하는 과정을 모두 자극하여 지방세포내에 중성지방이 축적되게 한다.

## 2) 지방 신생성 (de novo lipogenesis)

인슐린의 자극으로 포도당 (glucose)이 지방세포내로 유입된후 해당과정 (glycolysis)을 거쳐서 pyruvate가 생성된다. 인슐린은 지방세포내에서 pyruvate dehydrogenase를 활성화시켜 pyruvate에서 acetyl-CoA를 생성시키며, 또한 acetyl-CoA carboxylase를 활성화시켜서 acetyl-CoA에서 malonyl-CoA를 생성한다. Malonyl-CoA는 지방산 합성과정을 거쳐서 긴사슬 지방산 (long-chain fatty acids)이 된다. 이 지방산과 포도당에서 생성된 glycerol 3-phosphate가 에스테르화되어 중성지방이 생성된다.

지방세포내에서 포도당이 대사되는 주 경로는 구연산회로 (Citric acid cycle, Krebs cycle, TCA cycle)을 통한 ATP의 생성이다. 그 외 식후 해당과정 (glycolysis)을 통하여 지방산이 에스테르화 되는데 필요한 glycerol 3-phosphate를 생성한다. 이 과정은 지방저장을 최고도로 자극한 상태 (고지방식사후 인슐린 공급)에서도 포도당대사의 20%만이 glycerol 3-phosphate로 전환된다.<sup>3)</sup>

## 중성지방의 분해

호르몬 감수성 지방분해효소 (Hormone-sensitive lipase, HSL)는 저장된 중성지방을 가수분해하여 유리지방산을 생성한다.

이 유리지방산은 혈장에 유리되어 다른 조직에서 이용된다. 이 효소는 지방세포내에 존재한다. 이 효소는 중성지방에 작용하여 2개의 지방산 ester결합을

가수분해한다. 다른 효소인 monoacylglycerol lipase의 활성으로 3번째 지방산이 제거된다. 따라서 1분자의 중성지방에서 3분자의 지방산과 1분자의 glycerol이 만들어진다. 유리지방산은 지방세포를 떠나 혈장내로 유리되어 혈장내 유리지방산의 농도가 증가한다.

지방세포내에는 에스테르화에 필요한 glycerol kinase가 없으므로 glycerol은 재이용이 되지 않고 지방세포 밖으로 빠져나간다.

HSL를 활성화시켜서 지방분해 (lipolysis)를 촉진시키는 호르몬에는 epinephrine, norepinephrine, glucagon, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), thyroid-stimulating hormone (TSH), growth hormone (GH) 및 vasopressin 등이 있다. 이러한 호르몬은 adenylyl cyclase를 자극하여 ATP를 cAMP로 전환시킨다. cAMP는 cAMP-dependent protein kinase를 자극하여 비활성화된 hormone-sensitive lipase를 활성화시킨다.

지방분해는 지방조직내의 cAMP의 농도에 의존한다. cAMP는 phosphodiesterase에 의해 5' AMP로 바뀐다. Methylxanthines (caffeine 및 theophylline)은 phosphodiesterase를 억제시킨다. 따라서 녹차나 커피를 마신 후에는 혈장 유리지방산이 증가한다.

인슐린, nicotinic acid 그리고 prostaglandin E<sub>1</sub>은 adenylyl cyclase에 작용하여 cAMP합성을 억제하여 지방분해를 억제한다. 또한 인슐린은 lipase phosphatase와 phosphodiesterase를 자극하여 HSL를 비활성화시킨다. 따라서 인슐린은 지방세포에서 HSL를 억제하고 지방산의 에스테르화를 자극하여 지방세포내에 지방을 축적시킨다.

이러한 점을 고려해 볼 때 비만환자에서 β-차단제는 지방분해를 억제하므로 피하는 것이 좋다. 비만증을 동반한 당뇨병 환자에서는 sulfonylurea 및 인슐린을 사용하면 체내 지방의 축적으로 체중이 평균 3-4 kg정도 증가한다.

따라서 인슐린저항성을 개선시키는 Biguanides (Metformin)를 먼저사용하고 식후 혈당증가에는 α-glucosidase inhibitor (Acarbose)를 사용하는 것이 좋다.

비만에서 지방조직의 대사

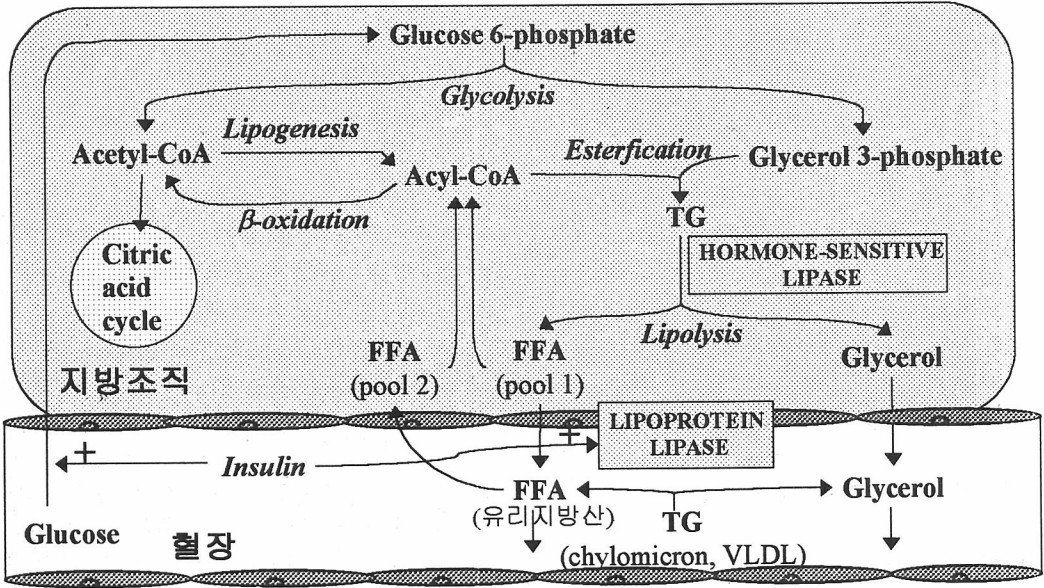


표1. 지방세포에서 중성지방의 저장 및 분해과정

비만에서는 인슐린이 HSL를 정상적으로 억제시키지 못하며 지방조직의 LP를 정상적으로 활성화시키지 못한다.<sup>4-6)</sup> 인슐린 농도가 증가되어 있음에도 불구하고 지방축적에 대한 저항성이 존재한다. 따라서 인슐린 저항성은 비만에서 더 이상 체중이 증가되는 것을 막기 위한 적응 현상이라고 생각할 수 있다.

**골격근과 지방대사**

하루밤 금식을 하면 지단백과 결합된 혈장의 지방산은 근육 모세혈관 내피세포에 부착되어 있는 LP에 의해 유리지방산으로 분해되어 근육내로 유입된다. 이렇게 유입된 유리지방산은 대부분이 산화된다. 근육내 저장된 지방의 양은 비교적 일정한 양이므로 근육내로 흡수되는 지방산의 양이 산화되는 양을 결정한다.

근육내로 유입된 유리지방산은 산화되어 acetyl CoA를 생성한다. Acetyl CoA가 증가하면 pyruvate dehydrogenase가 억제되어서 포도당에서 acetyl CoA를 형성하는 경로가 차단된다.

따라서 근육내에서 포도당의 이용이 감소하여 근육내 포도당의 농도가 증가되고 그 결과 포도당의 근육내 흡수도 억제된다. 즉, 지방산의 산화로 생성된

acetyl CoA과 citrate는 골격근에서 포도당의 유입과 산화를 억제한다[표2. 포도당-지방산(Randle) 회로]. 이러한 기전은 혈장 유리지방산과 혈당이 상승되어 있는 비정상적인 상황에서는 인슐린 저항성을 유발할 수 있다.

음식을 먹은 후에는 골격근에서 지방산의 이용이 감소하고 포도당의 흡수와 산화가 증가한다. 이러한 점을 고려할 때 운동 후 1-2시간동안은 아무 것도 먹지 않는 것이 좋다. 운동 중에는 혈장 유리지방산의 이용이 극적으로 증가한다. 저장도 (25% VO<sub>2</sub> max)의 운동을 할 때는 유리지방산이 주로 소비된다.<sup>7)</sup>

강도를 높이면 지방산 또한 중요하나 적어도 첫 2 시간동안은 다른 연료원(근육의 글리코겐 등)이 더 중요하다. 지구력이 우수한 육상선수에서는 이러한 다른 연료원이 고갈된 후에 거의 대부분의 연료로 혈장의 유리지방산을 사용한다.

**간과 지방대사**

간으로 흡수된 유리지방산은 β-산화가 된 후 아래의 과정을 거친다.

- 1) 구연산회로를 거치는 경우

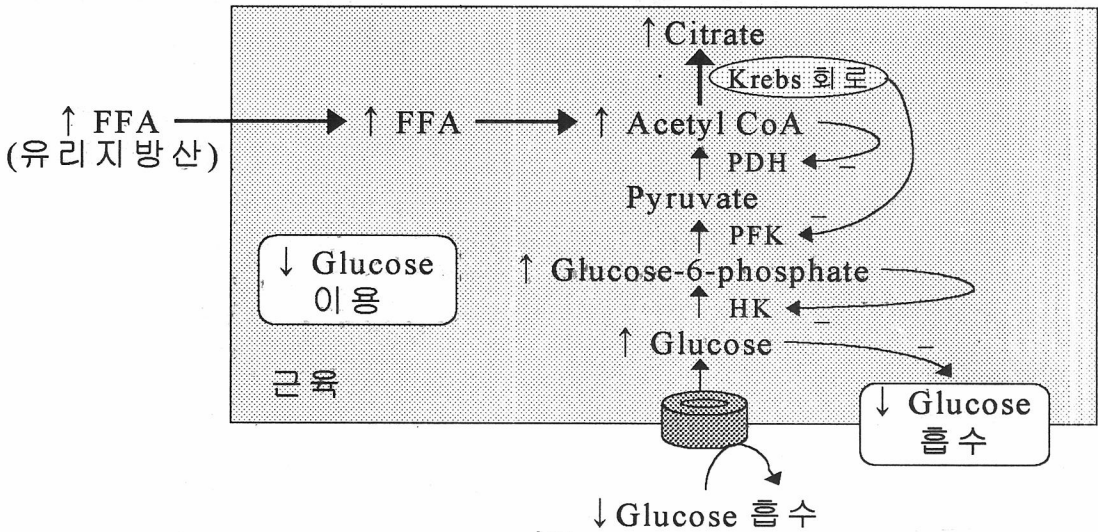


표2. 포도당-지방산 회로(Randle 회로)

간으로 유입된 유리지방산은  $\beta$ -산화되어 acetyl-CoA를 생성한다. Lactate와 alanine에서 생성된 pyruvate는 mitochondria내에서 acetyl-CoA의 자극으로 활성화된 pyruvate carboxylase에 의해 oxaloacetate가 된다. Oxaloacetate는 citric acid cycle을 거치면서 CO<sub>2</sub>로 되거나 malate의 형태로 mitochondria에서 cytosol로 이동 후 다시 oxaloacetate로 변환된다. Oxaloacetate는 phosphoenolpyruvate carboxykinase(PEPCK)에 의해 phosphoenolpyruvate로 된 후 일련의 과정을 거쳐 포도당이 생성된다(당신생성, gluconeogenesis). 당뇨병에서는 인슐린의 당신생성 억제에 장애가 있어 이 기전을 통해 간에서 지속적으로 포도당이 생성된다.

2) 케톤체 (ketone bodies)를 생성하는 경우

간에서 지방산 산화가 높은 경우에는 acetyl-CoA에서 케톤체가 생성되어 간외조직(근육 등)에서 에너지로 사용된다.

3) 에스테르화되는 경우

중성지방이나 인지질을 생성한다.

참고 문헌

1. Peter AM. Chapter17-27. In:Robert KM, Dayryl KG, Peter AM, Victor WR. Harper's Biochemistry. 24th ed. Appleton & Lange;1996. p.158-270.
2. Potts JL, Fisher RM, Humphreys SM, Coppack SW, Gibbons GF and Frayn KN. Peripheral triacylglycerol extraction in the fasting and postprandial states. Clinical Science 1991;81:621-6.
3. Frayn KN, Shadid S, Hamlani R, et al. Regulation of fatty acid movement in human adipose tissue in the postabsorptive-to-postprandial transition. American Journal of Physiology 1994;266:E308-17.
4. Eckel RH. Adipose tissue lipoprotein lipase. In: Borensztajn J. (ed.) Lipoprotein Lipase. Chicago: Evener;1987. pp. 79-132.
5. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE and Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. Journal of Clinical Investigation 1989;83:1168-73.
6. Coppack SW, Evans RD, Gibbons GF, et al. Adipose tissue metabolism in obesity:lipase action in vivo before and after a mixed meal. Metabo-

- lism 1992;41:264-72.
7. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *American Journal of Physiology* 1993; 265:E380-91.