대한한방비만학회지 제1권 제1호
Journal of Korean Oriental Association for Study of Obesity 2001;1(1):1-11

지방세포 대사에 미치는 주요 호르몬들의 작용

김 호 준

경희대학교 한의과대학 한방재활의학과

Major Hormonal Regulations in Obesity and Fat Distribution

Ho-jun Kim

Dept. of Oriental Rehabilitation Med., College of Oriental Med., Kyunghee Univ.

Obesity is a metabolic disease associated with multiple hormonal abnormalities. Therefore, obesity management aims at balancing these endocrine malfunctions nowadays. Although many studies proved interactions of hormones related with obesity, there are still lots of controversies.

Most of these malfunctions are more pronounced in central, visceral obesity than in peripheral obesity. Recently, it is revealed that a central lesion of endocrine malfunction in human visceral obesity is probably related with a hypersensitivity of hypothalamo-pituitary-adrenal(HPA) axis. Probably associated with this axis, Insulin and cortisol promote lipid accumulation by expressing lipoprotein lipase activity, while sex hormones and growth hormone exert the opposite effects.

Also reviewed was thyroid hormone which is closely related with thermogenesis. Serotonin is prescribed as antidepressant and it is applied to some eating disorders. Recently, leptin made in fat deposit also took attentions in terms of regulator of appetite and messenger of sex signal.

Key Words : Obesity, Hormone, HPA axis, fat distribution, central obesity

비만은 여러 내분비 인자들에 의해 복합적으로 관여되는 대사질환으로, 실제 임상에서 치료방법을 적용하는데 있어 그 내분비 생리를 이해함이 필수적이다. 현재 많은 호르몬과 그 수용체, 그 상호작용 등에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있으나 아직도 많은 부분에서 논란의 여지가 있다[1,2].

국소의 지방침착은 특히 복부 비만이 문제가 되는데 이는 인슐린 비의존형 당뇨병(NIDDM), 뇌혈관질환, 심장질환 등의 주요 위험인자로 인식되어 그 내분비적 기전의 규명에 많은 노력이 집중되고 있다[3-6].

인슐린은 분비과잉과 말초에서의 저항이 문제가 되어 지방대사에 가장 주요한 작용을 하는 것으로 밝혀져 있다[1,5,7-9]. HPA(Hypothalamo-pituitary-adrenal) axis의 증가된 감수성은 최근 대부분의 호르몬 이상을 설명하는데 기준이 되고 있다[4,10,11]. 성호르몬, 성장호르몬, 코티졸 등은 모두 HPA axis의 이상으로 설명된다. 한편, 갑상선 호르몬은 열발생을 촉진하여 비만치료에 일부 응용되고 있으며[12,13], 지방세포에서 분비되는 렙틴은 최근 지방분해와 성생리에 중요한 영향을 미치는 것으로 보고되어 관심을 끌고 있다[14]. 세로토닌은 우울증, 폭식증, 야식증, 거식증 등의 신경정신과적인 문제들과 연계되어 있다[15,16].

앞으로의 비만 연구는 더욱 내분비 기전의 불균형을 해소하는 쪽으로 관심이 모아질 것으로 사료된

■ 교신저자 : 김호준, 서울시 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 부속한방병원 재활의학과
TEL : 02-958-9226 FAX : 02-958-9226

다. 이 글은 비만과 국소 지방침착에 작용하는 주요한 내분비 생리를 간단히 정리하여 임상 비만관리에 참조가 될 목적으로 쓰여졌다.

1. Insulin

1) 기능 및 분비조절

췌장의 베타 세포에서 합성되며 조직 세포막의 수용체와 결합하여 고유작용을 나타낸다. 주로 포도당을 조직세포 내로 운반, 저장, 이용하는데 관여하며 지방, 단백질 등 모든 기질 대사에 깊이 연관된다.

식후 장에서 흡수된 포도당이 간으로 운반되면 포도당은 간세포내로 확산해 들어간다. 이때 인슐린은 세포 밖으로의 역확산을 억제하여 섭취를 유도한다. Glycogen 분해에 관여하는 효소를 억제하고 합성을 촉진하여 간내 글리코겐 저장량을 증가시킨다. 반대로 공복시에는 간의 글리코겐은 분해되어 포도당을 혈중으로 배출시킨다. 이 같이 간세포와 인슐린은 협동하여 공복시의 저혈당과 식후의 고혈당을 조절한다[2].

근세포에서는 간에서와는 달리 포도당이 확산으로 유입되지 못하므로 근세포막의 수용체를 통해 결합되어 유입된다. 단, 근육이 운동 중에 있을 때는 인슐린 없이도 포도당은 세포내로 들어간다. 당뇨환자의 혈당조절에 운동요법이 필요한 이유이다. 하지만 근육의 에너지원은 원천적으로 지방이므로 식후를 제외한 대부분의 시간동안은 근육은 지방을 연소시켜 필요한 에너지를 얻는다[2,7].

간에서 글리코겐을 생성하고 남은 잉여 포도당은 인슐린에 의해 지방산으로 전환되고 지방조직으로 운반되어 그 곳에 저장된다. 인슐린은 지방조직 자체에도 작용하여 포도당의 지방세포 내로의 운반과 지방산으로의 전환은 물론 glycerol의 생성도 자극하여 TG(triglyceride)의 저장을 촉진한다. 이때 lipase의 활동을 억제하여 TG의 분해 또한 억제한다. 지방세포에서의 지방산 생산량은 간에서의 생산에 비하면 무시할 만한 수준이지만 인슐린이 지방산의 유리를 억제하므로 인슐린이 적으면 지방 저장량은 감소한다. 인슐린이 부족하면 lipase가 활성화되어 지방저장은 분해되고 혈중에 지방산과 glycerol이 유리되어 나온다[2,8].

2) 비만과 인슐린

인슐린 저항을 동반한 고인슐린혈증은 다른 어떤 내분비 기전의 이상보다 중심성, 내장성 비만에 지대한 영향을 미친다[4].

많은 비만환자의 췌장에서는 인슐린 분비가 증가되어 있다. 인슐린은 혈당을 내리는 작용을 하며 부족하면 혈당이 올라가 당뇨병이 되지만 한편으로는 식욕을 증가시키고 식사량을 많게 하며 간과 지방조직에서의 지방합성을 증가시키고 또한 혈액중의 지방이 지방조직으로 흡수되는 것을 활발하게 해준다. 또, 저장된 지방조직의 분해를 억제하여 강력한 지방축적 작용을 나타내므로 인슐린의 분비과잉은 비만의 원인이 될 수 있다[1,4].

고인슐린혈증은 섭식량을 증가시키는 작용 외에 간, 지방조직에서 지방합성을 촉진한다. 혈중 지방의 지방조직에의 침착을 촉진하거나 지방조직에서 지방분해를 억제하는 등의 강한 지방축적 작용에 의해 단순성 비만 기전의 주요한 모델이 되고 있다. 중등도 이상의 비만이 되면 식후 뿐 만이 아니고 공복시에도 고인슐린혈증이 지속되어 비만이 좀처럼 해소되기 어렵게 되며 식사량 자체는 그렇게 많지 않은데 비만이 악화되어 가는 인자로서 역할을 하고 있다는 것이 분명하다[1,17]. 한편, 비만환자에서 인슐린저항에 의한 고인슐린혈증이 보이지만 비만을 해소하면 고인슐린혈증도 소실되는 것에서 고인슐린혈증은 비만에 부수하는 이차적인 현상이라는 주장도 있다[17].

인슐린은 시상하부 외측핵에 있는 공복 혹은 섭

식중추를 직접 자극하여 섭식을 증가시키는 작용이 있다. 이 때문에 인슐린분비과잉을 보이는 사람은 과식할 가능성이 있다. 앞에서 설명한 것처럼 많은 비만자에 인슐린과잉분비가 보이기 때문에 일정이상의 비만이 되면 그 때문에 공복중추가 과도하게 자극 받아 과식이 되고 비만을 악화시키고 있을 가능성이 있다[4,17].

운동부족은 소비에너지를 줄이는 것만이 아니고 에너지를 체내에 저장하기 쉬운 대사상태로 변화시킨다. 실제로 운동부족상태가 되면 인슐린의 혈당강하작용이 감소하고 인슐린저항상태가 된다. 인슐린저항에 의해 생기는 과잉인슐린분비는 혈당강하작용은 약해지는데 지방합성작용은 약해지지 않기 때문에 지방축적으로 기울어진 대사상태를 만든다. 더욱이 운동부족상태에서는 기초대사량이 감소되어 저장에너지가 늘어나기 쉽다. 또 지방합성효소의 활성도 항진된다. 실제 운동부족의 비만성인의 기여로서는 운동부족으로 인한 소비에너지저하보다는 대사상태의 변화 쪽이 크다고 생각하고 있다[17].

2. Cortisol

1) 기 능

Cortisol은 기질대사를 변동시킨다. 간 이외의 모든 조직, 특히 근 조직 내에 저장되어 있는 단백질을 분해하여 아미노산을 유리시킨다. 따라서 혈중 아미노산 농도가 상승한다. 또, 포도당 신생과 단백질 생성을 조장하는 효소를 합성하는데 이는 혈당이 높은데도 불구하고 코티졸은 다른 조직세포에서의 포도당 이용을 억제하는 기능도 지니고 있어서 혈중 포도당 농도는 더욱 올라간다. 이를 부신성 당뇨 adrenal diabetes라고 한다[2,8].

코티졸은 지방세포에도 작용하여 지방세포로의 포도당 유입을 방해하고 지방산을 유리시켜 혈중 지방산 농도를 상승시키는 한편 간에서 지방으로부터의 포도당 신생을 촉진시켜 혈당을 상승시키기도 한다. 심한 경우는 케톤증이 초래된다[2].

2) Hypothalamo-Pituitary-Adrenal(HPA) Axis

신체 내분비 조절의 중추로 간주되고 있는 가상의 축으로 중추신경계로부터 자극을 받아 조절된다. 정신적인 스트레스, 신체에 가해지는 외부의 자극 등에 대항하여 신체의 항상성을 유지하는 기능을 한다. HPA axis가 건전하면 신체가 건강하고 그 역도 마찬가지이다[4]. 시상하부에서 CRH(Corticotropin Releasing H.)이 분비되고 그 자극으로 뇌하수체에서 ACTH(Adrenocorticotropin H.)이 분비되고 이 호르몬은 Cortisol을 부신에서 유리시킨다[2]. HPA axis는 negative feedback loop 기전에 의해 호르몬의 과도한 분비가 억제되는데 이 축의 최종산물인 cortisol이 분비되어 뇌의 해마체에 있는 glucocorticoid receptor(GR)를 자극시키면 억제 기전이 작동하게 된다. 또, HPA axis의 과흥분으로 CRH와 cortisol이 과분비되면 성선과 성장호르몬의 분비도 억제시킨다. 여성에게서는 부신의 안드로젠 분비도 증가된다. 증가된 코티졸과 안드로젠, 감소된 성장호르몬과 테스토스테론(남성에서)은 모두 지방 축적기전에 관여하게 된다[4,10,11,18].

갑상선 호르몬 또한 HPA axis의 흥분에 의해 억제된다고 생각되고 있으나 결정적인 증거는 부족한 실정이다[4].

HPA axis의 과흥분을 유발하는 주된 원인은 중심성 스트레스이다. 이 중에는 과도한 음주, 흡연, 우울, 불안 등이 있다. 신체적인 스트레스로는 통증, 추위, 기아, 노동, 감염 등이 있다[14]. 이러한 스트레스는 중추에 분포하는 GR의 감수성을 떨어뜨려 음성되먹이기 기전에 장애를 가져온다. GR의 감수성은 유전적인 요인이 깊이 관여된 것으로 생각된다[6,10,11].

3) 비만과의 관계

Cortisol은 스트레스를 받거나 만성우울증, AIDS 등 장기간 지속되는 질병에 걸리면 그 체내 농도가 증가하기 때문에 스트레스 호르몬이라고도 불린다. 스트레스가 중심성 비만에 미치는 영향도 함께 설명될 수 있다[8].

코티졸은 인슐린이 같이 존재하여야만 작용을 하는데 지방세포에서 TG의 주요 합성조절원인 Lipoprotein lipase를 자극하여 지방분해를 억제한다. 코티졸은 카테콜아민에 의해 주도되는 지방분해를 억제하는 반면에 성장호르몬에 의해서는 효과적으로 차단된다[4]. 복부, 특히 내장 지방세포에서는 cortisol의 receptor인 특정 glucocorticoid receptor(GR) 들이 사지보다 밀집되어 있기 때문에 쿠싱증후군에서의 특징적인 안모가 나타난다. GR은 둔대퇴부 보다는 복부의 피하에 많이, 복부 피하 지방에서보다는 복부 내장지방층에 많이 분포되어 있다[2,8].

쿠싱증후군은 비만과 가장 흔히 관련되는 내분비 질환이다. 이 증후군은 체중증가, 고혈압, 내당 불내성, 조모증, 무월경, 그리고 다혈증 등을 포함한다. 이것은 부신이 뇌하수체의 과도한 ACTH, ACTH를 분비하는 종양, 혹은 ACTH주사로 자극을 받을 때, 부신의 과형성으로부터 일어난다. 과량의 스테로이드는 또한, 부신의 선종 혹은 악성 종양으로 발생될 수 있고, 어떤 질환의 치료로 인해 일어날 수도 있다. 쿠싱증후군에서의 체중 증가 현상은 특징적이다. 지방은 몸통, 쇄골상부, 경부의 뒤쪽에 축적된다. Buffalo hump, Moon face의 양상을 띤다고 널리 알려져 있다. 상지와 하지는 보통 축적되지 않는다. 쿠싱증후군의 증상으로서 비만이 생기는 것은 아동에 있어서 가장 특징적인 것이다. 이 연령군에서는 성장이 중단되고 지방이 빠르게 축적된다. 부신 과형성증을 가진 비만 아동이 있어서 부신을 절제하면 체중이 정상으로 돌아온다. Cushing's disease는 치료될 수 있는 비만 형태이기 때문에 감별 진단이 필요하다[7,8,12].

3. Serotonin

1) 개요 및 기능

세로토닌은 뇌, 송과체에서 합성되고 ATP와 결합하여 세포과립에 저장되는 신경전달물질로서 melatonin을 합성하는 과정의 중간체이다. 수면발현이나 조울병에 관계하며 장관운동을 촉진하고 위액의 분비를 억제하며 폐, 신장혈관, 기관지의 수축을 촉진한다[2].

최근 삼환계 항우울제로 우울증을 치료하는 도중 심각한 체중증가가 부작용으로 문제가 되었던 반면 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 우울증 치료제로 쓰는 경우 체중의 감소가 눈에 띄게 보이는 현상이 발견되었다. 따라서 식욕 또는 식습관 장애의 일종인 거식증, 폭식증, 신경성 무식욕증의 치료에 적극적으로 응용되고 있다[15,16].

최근 비만의 원인으로 언급되는 것 중의 하나가 뇌내의 아민(amine)기구의 이상이다. 뇌내의 아민은 뇌내의 신경뉴론사이의 자극전달물질로서 작용하고 있지만 이 물질자체도 신경에 작용하고 있기 때문에 신경기능조절물질이라고 한다. 섭식에 관계하는 뇌내아민기구에는 알파-아드레나린계, 베타-아드레나린계, 도파민계, 세로토닌계 등이 존재하지만 비만의 원인이 되는 아민기구로서 세로토닌기구의 이상이 제창되고 있다. 탄수화물을 특히 좋아하는 사람에게 세로토닌기구의 이상이 있을 가능성이 있다[17].

세로토닌은 음식 섭취를 억제한다. 이러한 식욕억제효과는 해부학적으로 시상하부의 내측부위(복내측핵, 배내측핵, 교차상핵)에 위치한다.

2) 야식증과 세로토닌

음식물 야간 섭취 증후군(NES · Night Eating Syndrome)은 단순한 습관이 아니라 호르몬 양의 변화로 유발되는 의학적 질병이라고 알려지고 있는데 이 증상은 어린이와 청소년에서는 발견되지 않았으며, 남성보다는 여성에게 더 많이 나타나는 것으로 알려졌다.

음식물 야간 섭취자 들은 낮 동안 다른 사람에 비해 칼로리를 더 적게 섭취하고 종종 아침도 먹지 않지만 오후 9시 이후부터 다음날 아침까지 섭취한 칼로리의 절반 가량만 소비한다. 이들은 하루 평균 열량을 정상인에 비해 더 섭취하기 때문에 결국 비만이 된다. 야간 음식물 섭취자들은 일반적으로 섭식장애와 수면장애, 기분장애 등으로 고통받기 때문에 밤이 되면 더욱 초조해지고 우울해진다. 이들은 잠을 자극하는 세로토닌의 양을 증가시킴으로써 편안히 잠을 자기 위해 밤에 음식물을 섭취한다.

탄수화물이 뇌속의 세로토닌 성분을 증가시키기 때문에 야간 음식물 섭취자들은 스스로 탄수화물이 많이 함유된 음식물을 섭취한다. 세로토닌 성분은 아미노산의 일종인 tryptophan에서 나오는 데 탄수화물이 tryptophan의 양을 직접 증가시킨다. 이와 함께 야간 음식물 섭취자들은 야간에 수면 및 식욕과 관계 있는 melatonin과 leptin의 양이 줄어드는 동시 스트레스 호르몬인 cortisol은 증가한다.

이를 응용하여 개발된 세로토닌계 약물은 음식섭취의 모든 단계에서 작용하며, 포만감을 증진시켜 인간에게 식사량을 약 15% 감소시키고, 식후 공복감이 나타나는 시간을 연장시켜 식간의 음식 섭취를 감소시킨다[15-17].

4. Leptin

Leptin은 유전적으로 상염색체 이상에 의해 비만한 쥐를 이용한 비만의 연구에서부터 그 존재가 알려져 최근 이에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 소위 ob gene이라고 명명된 비만유전자는 mRNA로서 주로 지방세포에서만 발현되며 167개 아미노산 단백질 산물이다. 이 ob 유전자의 부산물로 단백질 호르몬이 분비되는데 이를 ob 단백질로 언급하였다. 이 ob단백질이 전혀 없는 쥐는 비만한 생리현상을 지니고 태어난다고 보고하였으며 이를 Leptin이라고 명명하였다. Leptin은 백색지방세포에서만 생산되는데 시상하부를 자극하여 식욕과 신진대사를 조절하는 것으로 추정되고 있다. 최근의 연구는 이런 쥐에게 Leptin을 투여하여 비만도를 개선시키고 생리현상이 정상화되는 것으로 보고되어 향후 비만치료제로서 각광을 받을 것으로 추정되었다. 이후 몇 가지 실험에서도 Leptin을 투여한 쥐들은 Leptin을 투여한 후 체내 지방이 분해되고 체중감소는 물론 콜레스테롤의 감소, 혈당감소를 볼 수 있었으며, 이후 이상체중까지 감소한 이후 더 이상의 체중감소는 없이 일정량의 음식섭취와 신진대사 속도를 유지하였고, 이런 결과는 후천적인 과식 및 지방식에 의해 발생되는 비만한 쥐에서도 효과적이었다고 보고되었다[14,19].

지방세포는 내분비세포로서도 기능을 하는데, 저장되는 열량이 증가되면 시상하부를 자극하여 음식섭취를 줄이는 작용을 한다. 이것은 지방세포로부터 분비되는 ob gene의 단백질산물인 leptin에 의해 이루어지는 것으로 생각되어진다.

비만인 사람들은 렙틴을 많이 생산하더라도 적절하게 전달되지 않아 식욕을 제어하지 못하는 경우가 많다. 포만감을 느낄 수 없기 때문에 음식물을 무절제하게 섭취하는 것이다. 최근의 연구에서는 cortisol에 의해 leptin 수용체의 신호전달 체계가 문란해져서 렙틴 저항이 생긴다고 보고되고 있다. 비만한 쥐에서 혈중에 Leptin 양이 항진되어 있다는 보고를 통해 Leptin이 정상적으로 작용하여야 할 시상하부에서 Leptin에 대한 저항성이 생긴 까닭에 이를 극

복하려는 보상성 기전이 작용하여 더 많은 Leptin을 생성한다고 추측되며, 비만도와 혈중 Leptin치간에는 밀접한 관계가 있을 것으로 생각된다[17].

또 렙틴은 내분비 생식기계를 자극한다. 생식기계에 대사신호를 전달하여 지방 축적이 되어 저장 열량이 생식기능을 발휘하기에 충분함을 알린다. 한편, 과도한 육체적 노동, 정신적 스트레스, 절식, 전신 소모성 질환 등에서는 렙틴이 낮아져 생식기계에 저장에너지가 적음을 알리는 역할을 한다. 따라서 불임 및 기타 내분비 생식기계 질환에 렙틴의 투여로 좋은 효과를 보는 경우가 있다[14].

5. Catecholamine (epinephrine, norepinephrine)[20]

1980년대에 자율신경계와 비만과의 관련성이 처음으로 보고된 이래 비만 동물 및 사람에서 교감신경계 활성도의 저하가 알려졌고 최근 MONA LISA(Most Obesities kNown Are Low In Sympathetic Activity)가설은 교감신경계와 열생산의 밀접한 관계를 강조하고 있다. 또, 갑상선 호르몬, 부신피질 호르몬, ACTH, 인슐린, 글루카곤 등에 의한 열생산은 교감신경계를 통하여 일어나므로 대사조절에 의한 에너지 균형에 교감신경계의 중요성이 인식되고 있다.

카테콜아민은 교감신경계의 흥분을 전달하는 신경전달물질(neurotransmitter)로 도파민, 에피네프린, 노에피네프린 등을 통칭하는 화합물 집단인데, 뛰어난 지방분해 효과를 보이는 호르몬이다. 에피네프린은 교감신경이 흥분되었을 때 해당작용을 통해 혈중에 당(glucose)을 유리시키면서도 동시에 혈중 유리지방산 농도를 함께 상승시키는 특이한 작용을 한다. 이 호르몬은 지방세포의 호르몬 민감성 지방분해 효소(hormone-sensitive lipase)를 자극하여 지방분해를 강력하게 유발하는데 운동, 순환성 쇽, 근심 등의 스트레스 하에서 자극이 된다.

비만환자에서 주요한 지방축적의 원인으로 피하지방세포에서의 카테콜아민에 대한 저항성을 증명하는 많은 실험들이 있어 왔다. Flechner-Mors 등은 에피네프린을 복부, 둔부의 지방층에 직접 미세투석관을 삽입하여 주입한 후 지방세포에서 중성지방이 분해되어 유리되는 글리세롤을 정량화하는 방법을 통해 그 기전을 밝힌 바 있다.

1) 인슐린과 카테콜아민의 공통작용기전

카테콜아민은 기질-회로율을 자극한다. 회로율을 증가시키는 것은 대사조절의 예민도를 증가시킬 뿐 아니라 발열도 증가시킨다. 발열의 증가는 기질-회로를 증가의 기전으로 일부 설명할 수 있다. 한편 카테콜아민은 인슐린의 작용을 강화시켜 포도당의 이용을 증가시키는 것이다. 일부 단순성 비만증은 인슐린 저항증과 발열자극에 대한 발열의 감소로 설명된다.

카테콜아민이 증가되면 기질-회로율을 증가시켜 화학에너지를 열로 전환시켜 발열을 증가시킨다. 카테콜아민을 지속적으로 증가시키면 인슐린의 작용을 강화시켜 포도당이용을 증가시킨다. 반대로 카테콜아민을 저하시키면 발열이 감소되고 인슐린 예민도가 감소된다[1,7].

6. Thyroid hormone

1) 갑상선 호르몬 개요

갑상선 호르몬(thyroxine, T4; triiodothyronine, T3)은 모든 조직의 대사과정에 영향을 미치며 태아의 발육, 특히 뇌의 발달에 극히 중요하다. T4는 갑상선에서 생산되며, T3는 다른 조직에서 T4로부터 분해되어 생산되는데 생물학적 활성은 T3가 T4보다 강하다.

갑상선 호르몬은 뇌하수체에서 분비되는 갑상선 자극 호르몬(TSH)과 갑상선내 자가조절(auto-reg-

ulation) 기전에 의해 그 분비가 조절되며 합성에는 요오드를 필요로 한다.

갑상선 호르몬은 태아의 성장 및 발육, 특히 뇌와 골격계의 발육에 필수적이며 태아기의 갑상선 기능저하증은 크레틴병을 유발한다. 뇌, 비장, 고환을 제외한 모든 조직의 산소 소모량 및 기초대사율을 증가시킨다. 심맥관계에 미치는 갑상선 호르몬의 효과는 카테콜아민에 의한 효과와 매우 흡사하다. 각종 호르몬 및 약제의 전반적인 대사를 증가시키어 갑상선 기능항진증을 동반한 DM 환자에서는 insulin의 요구량이 증가된다. 갑상선 호르몬은 LH, FSH에 필수적이므로 갑상선기능저하증에서는 무배란, 월경불순 골대사를 자극하여 골 형성과 골 흡수를 모두 증가시킨다[2,7].

2) 갑상선 호르몬과 비만

갑상선 호르몬은 열발생을 증가시키기 때문에 에너지 소비에 관여하여 체중과 관계 있다는 것이 잘 알려져 있다. 갑상선 호르몬은 탄수화물, 단백질, 지방대사에 영향을 미친다. 콜레스테롤의 합성 및 분해를 모두 촉진하는데 합성보다는 분해의 촉진이 더 현저하다. 따라서 갑상선 기능항진 상태에서는 혈청 콜레스테롤 농도는 감소되며 갑상선 기능저하 상태에서는 증가된다. 이러한 콜레스테롤의 변화는 갑상선 호르몬의 지질 단백 분해 증가에 기인한다.

갑상선 호르몬은 카테콜아민 자극에 대한 감수성을 높임으로써 지방분해를 촉진한다. 그리고 당분해와 당신생을 촉진하며 당뇨병 환자에서 인슐린 요구량을 증가시킨다[2,7].

갑상선 호르몬은 갈색지방세포, 백색지방세포 모두의 대사에 중요하게 관여한다. 갑상선 호르몬은 카테콜아민과 협력적으로 작용하여 지방분해를 촉진한다. 이들은 인슐린과는 길항적이다. 지방세포에 대한 작용은 T3(triiodothyronine)가 T4(thyroxine)보다 강력하다. 단식중에는 간에서 합성되는 T3의 양이 현저히 줄어들며 말초 조직에서의 감수성 또한 낮아지는데 이는 체내 지방량을 보존하기 위한 신체의 방어기전이다. 반면 T4의 혈중 농도는 변하지 않는다. 반대로 과식시에는 T3의 점진적인 증가가 보고되었으나 마찬가지로 T4는 변화가 없다고 보고되어 있다[2,7,12].

갑상선기능항진증에서는 평균적으로 15%정도의 체중 감소가 보인다. 치료 후 체중이 증가하는 것은 치료에 반응을 보이는 증거로도 이해된다. 한편, 식욕이 증진되어 항시 공복감을 느끼며 위장관의 운동은 증가되고 음식물의 장간 통과시간이 짧아져 잦은 배변과 설사가 나타난다. 따라서 지방변 또는 흡수장애가 나타나기도 한다. 췌장 기능은 정상이며 장내 포도당의 흡수는 증가된다. 갑상선기능항진증에서는 갈색지방세포가 고갈된다[12,13].

갑상선 기능저하증에서는 몸무게가 잘 느는 경향이 있다. 하지만 단순성 비만에서 갑상선 기능을 스크리닝하는 것이 보편화되어 있지는 않다. 비만환자에서라도 갑상선호르몬의 혈청 농도는 정상인 경우가 많고 갑상선 자극호르몬이나 갑상선 분비호르몬의 기능도 정상인 경우가 많다. 하지만 기초대사량이나 총 열량소비, 수면중 열량소비율은 혈중 T3농도와 비례한다고 알려져 있다. 즉, 혈중 T3농도의 증가는 에너지 소비를 증가시켜 잉여에너지의 지방전환을 억제한다고 밝혀져 있다[1,12,13].

갑상선 호르몬의 열발생 기능을 비만치료에 응용하고자 하는 시도는 오래 전부터이다. 따라서, 현재 저용량의 갑상선호르몬(T3)을 비만환자에게 치료목적으로 선택적으로 투여되고 있는데 아직까지 보편화되지는 않다. 이는 갑상선 호르몬의 체중감소에 대한 효과는 아직 의견이 일치되고 있지 않기 때문이다. 갑상선 호르몬제제의 투약이 체중을 감소시키고 기초대사량을 증가시켰지만 이들 실험은 생리적 용량을 훨씬 초과한 것이어서 심장질환, 근위축, 근육량의 감소 등의 부작용이 나타난다[13].

7. Growth hormone

성장호르몬은 뇌하수체 전엽에서 분비되며 191개 아미노산으로 만들어져 있다. 시상하부에서 분비되는 성장호르몬방출호르몬(GHRH)에 의해 자극되며 깊은 잠을 잘 때 많이 나온다. 성장조절에 중요한 역할을 하는데 비만한 사람은 신체의 크기가 증가하므로 성장호르몬이 중요한 역할을 미칠 것으로 생각된다. 그러나 비만한 사람에게서는 성장호르몬의 분비가 매우 감소되어 있고 다양한 자극에 대한 성장호르몬의 방출정도가 감소 또는 소실되어 있다.

성장 호르몬은 지방을 분해시키는 능력이 있는데 성장 호르몬의 결핍이 있으면 지방이 분해되지 못하여 비만이 되며, 비만이 되면 혈당이 높아져 성장호르몬의 분비가 억제되며, 사춘기도 보통사람보다 빨리 시작하게 된다[4,21,22].

성장호르몬은 요추골의 골밀도와 근육을 증가시킨다. 성장호르몬이 부족하면 피부가 얇아지고 근육이 감소하며 심장과 폐, 신장 기능이 저하하고 콜레스테롤 수치가 증가된다.

혈액 속의 성장호르몬을 측정하여 보면 이 호르몬은 성장이 끝난 뒤인 60세까지 분비되는 것으로 나타났다. 그러나 20대 이후 매 10년마다 14%씩 감소해 60대가 되면 20대 수준의 절반 이하로 감소한다. 대개 분비가 멈추는 시기와 맞물려 노화과정이 시작된다. 때문에 노화의 주범을 성장호르몬의 결핍으로 보고 있다. 성장호르몬은 지방을 분해하는 대사 작용을 하여 부족하면 지방의 국소 침착이 생기는데 실험적으로 성장호르몬의 투여로 복부지방이 현격하게 감소되었음이 증명되었다. 이는 성장호르몬의 수용체가 다른 어느 신체부위보다 내장지방세포에 많이 분포되어 있기 때문이다[6,21].

이러한 분비이상 또한 HPA axis의 증가된 감수성으로 설명이 된다. 먼저 시상하부에서의 CRH(corticotropin releasing H.), 뇌하수체의 ACTH(adrenocorticotropin H.)가 증가되고 따라서 부신에서의 cortisol이 증가되어 복부비만이 조장되는 한편 CRH의 증가로 작동되는 negative feedback system으로 인해 GHRH는 억제되게 된다. 따라서 성장호르몬의 분비가 줄며 전반적인 복부비만의 위험이 증가된다[4].

8. Female sex hormones

1) 기능 및 분비

난소의 스테로이드 호르몬 중의 하나로서 콜레스테롤로부터 합성된다. 전구물질인 에스트라디올은 성호르몬 결합글로불린과 강하게 결합하며 간의 효소에 의해 에스트론으로 변환된다[1,2].

효과는 첫째, 여성의 정상적인 성숙에 중요한 역할을 한다. 즉, 질, 자궁, 난관의 성장과 2차 성징의 발현을 촉진하며 유방, 유관의 성숙과 발육을 촉진한다. 또한 사춘기의 가속성장기와 장골단의 폐쇄에 관여하여 지방분포에 영향을 미쳐 여성적 체형을 이루도록 한다. 다량의 에스트로겐은 피부, 특히 유륜, 유두, 외생식기 주위에 색소침착을 일으키며 자궁내막의 과증식을 일으키기도 한다[2,8].

둘째, 에스트로겐은 대사에도 중요한 역할을 하는데 여성의 피부 및 혈관의 정상적인 구조를 유지하는데 도움을 주며 골대사에도 관여하여 골흡수를 감소시킨다. 또, 혈중 HDL, TG를 증가시키며 LDL 및 Total cholesterol은 감소시킨다[2,8].

2) 비만과의 관계

에스트로겐이 정확하게 체내 지방대사에 미치는 영향은 완전히 규명되지는 않았으나 지방세포의 대사 조절에 관여하는 것으로 생각된다. 이러한 가정은 몇 가지 관찰을 통해 이뤄졌는데 첫째, 지방세포의 분포가 남성과 여성에서 서로 다르다는 점, 둘째, 폐경 후 비만의 양상이 보다 남성 국소비만인 중심성 복부비만으로 옮겨가는데 있다. 폐경 후 여성에

게 HRT(hormone replacement therapy)를 시행하면 이러한 남성형 복부비만이 예방되는 효과가 있다. 이는 신체의 다른 부위에서 서로 다른 지방의 분포가 이뤄져 주로 에스트로겐의 작용임을 알 수 있다[3,8,23,24].

폐경 후 여성에게서 종종 발생되는 체중증가는 호르몬 변동의 영향이 그다지 큰 것으로 나타나지 않았다. 오히려 중년기 이후 변경된 생활양식과 운동의 감소에 보다 더 관여하는 것으로 밝혀졌다[3].

프로제스테론은 복부비만형의 배란이 잘 되지 않는 여성에게서 종종 낮아져 있다. 내장층 지방세포의 대사조절에서 프로제스테론의 효과는 아직 잘 알려져 있지 않다. 그러나 둔부 및 대퇴부 지방세포에 프로제스테론 결핍은 내장지방뿐 아니라 모든 지방저장소에 상당한 양의 지방의 수동적이고 보상적인 축적을 야기할 수 있다[17].

9. Male sex hormone

1) 지방세포의 부위별 변이

서로 다른 지방세포는 양에 따라 다른 기능을 가지고 있다. 복부의 지방세포는 교감신경 흥분인 베타-아드레날린의 자극에 허벅지의 지방세포보다 민감하게 반응한다. 이는 복부지방세포가 보다 쉽게 지방분해가 됨을 의미하며 유리지방산으로의 전환이 보다 용이하다는 것이다. 남성의 비만은 보다 중심성이 되며 여성은 엉덩이와 허벅지가 보다 쉽게 발달된다. 유리지방산으로의 전환이 쉽다는 것은 남성이 보다 더 뇌혈관질환, 심장질환에 취약하다는 것을 의미한다. 따라서 남성에서의 복부비만은 고지혈증에 보다 연관이 많다. 이 때문에 WHR(waist-hip ratio)이 심혈관질환의 지표로 인용된다[25-27].

이러한 변화는 예외도 있는데 임신말기와 수유기에는 수유를 위해 둔부, 허벅지의 지방분해가 촉진되기도 한다[4,23].

종합하면, 사람의 여러 다른 지방조직에서는 다양한 지방세포가 존재한다고 생각된다. 하지만, 근본적인 차이는 내장층 지방조직에서 당류 코르티코이드 수용체가 많다는 것으로써 알 수 있듯이 스테로이드 호르몬의 밀도차이에 의한 것으로 본다[4].

2) 남성호르몬과 비만

남성에서 안드로젠의 일종인 테스토스테론은 성장호르몬과 함께 강력한 지방분해 호르몬으로 알려져 있다. 이들은 함께 작용하여 말초 지방세포의 교감신경 베타-아드레날린 수용체의 수를 증가시키고 호르몬 민감성 지방분해 효소의 수도 증가시켜 지방분해를 촉진한다. 단독으로는 이런 작용이 완전치 못한 것으로 생각된다. 테스토스테론 호르몬 치가 낮으면 축적된 지방의 이동을 억제하므로 지방축적이 더욱 증가할 수 있다[4,17,25].

테스토스테론은 남성과 여성에서 다르게 작용한다. 남성에서는 테스토스테론은 지방분해를 촉진하며 내장 지방량과 반비례하는 반면 여성에게서의 남성호르몬 과분비는 중심성 비만을 일으킨다. 이는 HPA axis의 과흥분으로 인한 증가된 코티졸 분비뿐 아니라 부신에서의 안드로젠의 과생산에 기인한다. 여성에서 테스토스테론의 농도가 높을수록 혈당이 올라가는 한편 인슐린 저항도 악화된다. 따라서 인슐린 저항과 복부비만, 테스토스테론의 증가는 한 기전으로 간주된다[17].

여성에게서 사춘기에 지방의 분포가 바뀌고 폐경 이후 복부비만이 두드러지고 이는 다시 호르몬 대체요법에 의해 개선된다는 점에서 성호르몬과 국소비만, 특히 내장 비만과의 관계가 연구되기 시작했다[6,24,25].

에스트로겐의 전구물질인 17-베타-에스트라디올은 안드로젠의 수용체 수를 유의성 있게 감소시킨다. 따라서 여성에게서는 에스트로겐이 안드로젠의 수용체를 줄임으로써 안드로젠의 복부비만 유도를

방어하는 것으로 해석된다. 그러므로 폐경 후 여성들에 있어서 중심성 복부비만의 잠재 위험이 있는 것도 에스트로겐이 안드로젠 수용체를 충분히 비활성화 시키지 못해 발생된다[25].

안드로젠의 수용체는 부위별로 밀도가 다른데 내장지방에서 피하지방에서 보다 밀도가 높다고 보고되어 있다. 따라서 테스토스테론의 주 표적은 피하지방보다는 내장지방이며 테스토스테론 대체요법에서 전체 체지방율은 낮추지 못했지만 WHR(Waist-Hip Ratio)은 유의성 있게 줄였다는 보고가 있다. 또, 혈당의 인슐린에 대한 반응성, 콜레스테롤치, 혈압 등도 개선시켰다고 한다[25].

References

1. 대한 비만학회. 임상비만학, 서울 : 고려의학. 1995:1-8, 33-9, 47-56, 93-102, 113-8, 233-6.
2. 서울대학교 의과대학 생리학 교실. 생리학, 서울: 의학문화사. 1996 6판:356-403.
3. Simkin-Silverman LR, Wing RR. Weight gain during menopause. Is it inevitable or can it be prevented? Postgrad Med. 2000 Sep 1;108(3):47-50.
4. Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. Int J Obes Relat Metab Disord. 1996 Apr;20(4):291-302.
5. Haffner SM. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance : epidemiological and clinical correlation. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000 Jun;24 Suppl 2:S56-8
6. Bjorntorp P, Rosmond R. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000 Jun;24 Suppl 2:S80-5.
7. 민헌기. 임상 내분비학, 서울 : 고려의학 1999 2판:641-66
8. William Jeffcoate, Lecture notes on endocrinology, Blackwell scientific publications; London 1993:60-9, 151-71
9. Nestler JE. Obesity, insulin, sex steroids and ovulation. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000 Jun;24 Suppl 2:S71-3.
10. Bjorntorp P. Endocrine abnormalities of obesity. Metabolism. 1995 Sep;44(9 Suppl 3):21-3.
11. Bjorntorp P. Neuroendocrine abnormalities in human obesity. Metabolism. 1995 Feb;44(2 Suppl 2):38-41.
12. Krotkiewski M. Thyroid hormones and treatment of obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000 Jun;24 Suppl 2:S116-9.
13. Roti E, Minelli R, Salvi M. Thyroid hormone metabolism in obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000 Jun;24 Suppl 2:S113-5.
14. Barash IA, Cheung CC, Weigl DS. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. Endocrinology 1996;137(7):3144-7.
15. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. Acta Psychiatr Scand. 1999 Jul;100(1):3-16.
16. Mayer LE, Walsh BT. The use of selective serotonin reuptake inhibitors in eating disorders. J Clin Psychiatry. 1998;59 Suppl 15:28-34.
17. 송영득. 지방세포의 분포와 생리. 대한비만학회지 1999;8(1):available from http://members.

namo.co.kr/~ssmline/news1.html
18. Del Rio G. Adrenomedullary function and its regulation in obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000 Jun;24 Suppl 2:S89-91.
19. Jung R. Endocrinological aspects of obesity. Clin Endocrinol Metab. 1984 Nov;13(3):597-612.
20. 김호준, 정석희, 이종수, 김성수, 신현대. 전기지방분해침의 이론적 근거에 관한 고찰. 한방재활의학과 학회지 1999;9(2):55-64.
21. Bjorntorp P. Neuroendocrine factors in obesity. J Endocrinol. 1997 Nov;155(2):193-5.
22. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. Diabetes Care. 1991 Dec;14(12):1132-43.
23. Pettigrew R, Hamilton-Fairley D. Obesity and female reproductive function. Br Med Bull. 1997;53(2):341-58.
24. Samaras K, Campbell LV. The non-genetic determinants of central adiposity. Int J Obes Relat Metab Disord. 1997 Oct;21(10):839-45.
25. Jensen MD. Androgen effect on body composition and fat metabolism. Mayo Clin Proc. 2000 Jan;75 Suppl:S65-8; discussion S68-9
26. Brindley DN. Neuroendocrine regulation and obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. 1992 Dec;16 Suppl 3:S73-9.