

# 내분비 기관으로서의 지방

## 환경독성물질의 표적

지난 호에서는 지방조절과 leptin에 대해 알아보았습니다. 이어서 비만과 당뇨병 및 건강유지와 지방세포에 관해 알아보겠습니다.

### 비만과 당뇨병(type II)

비만과 당뇨병은 관련이 있는 것으로 생각되고 있다. 당뇨병은 일종의 유행병으로 미국에서는 인구의 약 5%에 달하는 1,600만 명의 사람들이 이 질병을 앓고 있으며, 환자의 80%는 비만 또는 과체중이다.

WHO도 당뇨병을 유행병으로 지정하였으며, 향후 수 십년 후에는 2억의 인구가 이 질병을 앓을 것으로 예상된다. 당뇨병 치료를 위해 사용되는 의료비용도 높아져 전체 의료비의 13%, 즉 매년 1000억 달러 이상의 의료비가 사용된다. 각종 통계 및 동물 실험을 통해 당뇨병과 비만이 관계가 있는 것으로 나타나고 있으므로, 단순한 관계 이상인 인과관계에 있다고 할 수 있다.

대부분의 경우 사람의 혈당은 전 생애에 걸쳐 매우 정교하게 유지된다. 혈당 감지기인 췌장의 베타세포는 계속해서 혈당 수준을 감지하여, 열량 섭취로 혈당이 증가되면 인슐린을 분비하여 혈당을 일정하게 유지한다. 인슐린은 첫째, 간으로의 포도당 유입을 차단하고(간과 신장은 공복기 포도당을 만들어내는 주요 기관임), 둘째, 근육으로의 포도당 유입을 가속화한다(근육은 열량생성을 위해 당을 사용함). 인슐린이 분비되면 지방세포로의 포도당 유입이 증가하지만, 신체의 75%가 근육이므로 지방세포보다는 근육으로의 포도당 유입이 더 많다.

당뇨병은 근육과 췌장의 베타세포간의 관계가 깨어지면서 발생된다. 20년 전 Gerry Reaven 박사는 근육의 포도당 유입장애가 당뇨병의 주요원인임을 밝혔다. 근육에 인슐린 내성이 생기면 베타세포는

이 문제의 해결을 위해 인슐린을 더 많이 분비하지만, 유전적 또는 환경적 원인으로 베타세포가 손상되어 과도하게 부가된 일을 해내지 못하면 당뇨병으로 발전하게 된다. 비만한 사람의 경우, 체지방이 증가되면 인슐린 내성이 커져 인슐린이 더 많이 요구된다. 과체중이라도 대체로 베타세포는 충분히 기능하지만, 당뇨병 소인이 있는 경우에는 베타세포의 기능이 저하되어 당뇨병으로 발전된다. 후자의 경우는 인구의 5%정도로, 그 수가 상당하다고 할 수 있다.

위와 같이 지방이 너무 많으면 내분비기관 자체가 당뇨병의 원인이 된다. 즉, 지방에서 어떤 물질이 분비되면, 이 물질이 근육에 작용하여 인슐린에 의한 근육으로의 포도당 유입 및 혈당수준 유지를 방해하는 것으로 생각된다. 지방세포가 너무 커지면 인슐린에 대해 길항작용이 나타나서 근육으로의 당 유입이 방해되며, 열량 사용을 저하시키는 물질을 만들어낸다는 관점에서 볼 때 지방은 유해하다. 미지의 물질은 지방이나 지방산, 또는 기타 지방산 유도체일 수도 있다. 비대한 지방세포가 어떻게 인슐린 저항상태를 만들어 당뇨병을 유발시키는지에 대한 기전은 아직 잘 알려져 있지 않다.

### 건강유지와 지방세포

두 번째 주제에서 과잉의 지방을 해롭다고 하였으나 세 번째 주제에서는 지방이 그렇게 나쁘지만은 않음을 말하려 한다. 지방세포가 커지면 근육대사를 방해하는 물질이 분비되고 따라서 해로운 영향

을 미치기도 하지만, 사실 건강을 유지하기 위하여 지방은 절대적으로 필요하다.

지방이 전혀 없는 마우스(무지방 마우스)가 있다면 어떤 현상이 나타날까? NIH 연구진은 2년 전 무지방 마우스를 생산하였다. 정상 마우스는 피부 바로 밑에서 흰색의 지방조직층을 볼 수 있지만, 무지방 마우스는 피부 밑의 지방조직층 뿐 아니라 신체 전반에 걸쳐 지방세포가 전혀 없다. 그러나 간에는 중성지방이 매우 많으므로 어떤 면에서 간은 이 동물의 지방세포가 된 것이다. 췌장 또한 비정상적으로 되어, 인슐린이 분비되는 베타세포 부위가 비정상적으로 비대해진다.

무지방 마우스는 “지방이 너무 많은 것이 나쁘다면, 지방을 갖지 않으면 좋을까?”라는 질문에 대해 상당히 과학적인 근거를 제공해주는 아주 좋은 실험계로써, 그 답은 “그렇지 않다.”이다. 정상 동물은 혈당을 잘 유지하지만, 무지방 마우스는 당뇨병으로 고혈당 및 고인슐린증을 나타낸다. 베타세포에서 과량의 인슐린이 분비되어 인슐린 수준은 정상에 비해 3~4배 높이지만, 혈당을 낮추지는 못한다.

지방조직위축성 당뇨병(lipoatrophic diabetes)이라는 희귀한 질병이 있다. 이 질병을 앓고 있는 환자는 거의 지방이 없어서, 실제로 증상이 무지방 마우스와 거의 동일하다. 과거에는 단순히 지방이 없다는 것으로 이 질병의 원인인지가 명확하지 않았으나, 마우스 모델을 통해 내분비기관인 지방이 없다는 단 한가지 결함이 당뇨를 유발할 수 있음이 확실히 밝혀졌다고 생각된다. 지방이 없는 경우에도 인슐린 저항 및 당뇨가 발생할 수 있음이 위의 사실을 통해 강하게 뒷받침 되었다.

정상 성인의 경우, 크기가 작은 지방세포가 건강유지를 위한 내분비기관으로 작용함을 뒷받침해주는 증거가 하나 있다. 비대해진 지방세포와 달리, 크기가 작은 지방세포는 인슐린에 의해 혈당이 근육세포로 유입되도록 하는 어떤 요인을 분비한다. 이는

인슐린 내성을 감소시켜 인슐린 민감도를 증가시키도록 고안된 약물에 의해 증명될 수 있다. 이 약물은 TZD로 당뇨병치료에 사용되고 있는데, TZD는 전지방세포가 작은 지방세포로 분화되는 것을 촉진한다. 아직 확실한 설명이 될 수는 없지만, 이 약물은 작은 지방세포의 생성을 통해 인슐린 민감도가 증가됨을 시사한다. 이 약물을 투여한 동물과 마우스는 당뇨병의 호전과 더불어 작은 지방세포의 비율이 더 높아졌다.

## 결론

내분비기관으로서 지방이 여러 가지 물질을 분비한다는 근거가 매우 신빙성 있게 제시되었으나, 아직 해결하여야 할 문제가 많이 있다. 지방세포에서 분비되는 물질이 모두 밝혀진 것은 아니며, 지방세포의 내분비기능을 완전히 이해하기 위하여, 그리고 환경독성물질의 표적으로서의 지방의 잠재성을 이해하기 위하여 이 물질들이 무엇인가는 알아야 할 필요가 있다.

환경독성물질이 지방의 내분비기능에 영향을 미칠 가능성도 있다. 예를 들어 다이옥신의 지방세포 분화 억제제는 in vitro 및 동물실험에서 보여지고 있다. 자연계에 존재하는 물질들도 지방세포의 분화에 영향을 미칠 수 있지만, 이를 뒷받침할 수 있는 자료는 아직 없다.

“환경위해를 생각할 때 지방이 내분비기관으로서 고려되어야 하는가?”, “독성물질이 인슐린 내성의 유발을 촉진할 수 있을까?”라는 질문으로 이 글을 마치려한다. 이 글을 통해, 지방조직을 보는 새로운 시각, 즉 지방은 올바른 환경에서는 유익하게 작용함을 알게 되었기를 바라며, 지방에 대한 연구가 내분비기능과 환경독성물질로 인한 장애를 이해하는 수단으로 사용될 수 있음을 알게되기를 바란다. ✎

Michael P. Czech / Massachusetts 의과대학 교수

역자 : 권오란 / 식품의약품안전청 생식독성과 보건연구관