

체중조절 기전과 항비만 기능성물질

- 총 설 -

안인숙^{1,2} · 박건영² · 도명솔^{1*}

¹한동대학교 생명식품과학부

²부산대학교 식품영양학과

Weight Control Mechanisms and Antiobesity Functional Agents

In-Sook Ahn^{1,2}, Kun-Young Park² and Myoung-Sool Do^{1*}

¹School of Life and Food Sciences, Handong Global University, Gyeongsbuk 791-708, Korea

²Dept. of Food Science and Nutrition, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

Abstract

The obese population has been increasing worldwide and obesity has become one of the socioeconomic problems. Obesity raises more concerns as more studies regarding its direct and indirect relativity to several diseases such as type II diabetes, hypertension, etc. are published. Since leptin, an important signal in the chronic control of food intake and energy expenditure, was discovered in 1994, there has been a great accumulation of knowledge on fighting obesity by facilitating pharmacological and nutritional strategies on the molecular level of the body weight control system. In particular, evidences are accumulating that particular food components affect our physiological function and gene expressions which are associated with body weight control. In this study, we review the four mechanisms for weight control and antiobesity functional agents such as HCA, L-carnitine, CLA, chitosan, calcium supplements capsaicin contained in red pepper, and oriental herbal mixture. We also describe about the efficacy and working mechanism of these functional agents on the basis of antiobesity mechanisms.

Key words: weight control mechanisms, functional agents, feeding control, thermogenesis, lipid metabolism

서 론

신체의 체중조절은 일반적으로 다음 4개의 일련의 과정으로 이루어지고 있다. 가장 먼저 길항작용계(feedback system)로서 렙틴(leptin)과 같은 구심성(afferent)의 신호가 지방세포에서 나와서 뇌로 전달이 되고, 시상하부에서 이 신호에 반응하며, 이로부터 나오는 원심성(efferent)의 신호가 식욕과 에너지 소비 및 대사를 조절하고, 조절된 체계에 의해 음식 에너지를 섭취·흡수·저장하게 된다(1). 비만은 이러한 조절체계가 유전적, 환경적, 심리적 요인 등 여러 형태의 생물화학적 과정의 변화에 의해 에너지 섭취가 에너지 소비를 증가하여 잉여 에너지가 지방조직에 지방으로 축적될 때 발생하게 된다. 현대 사회에서 전 세계적으로 확산이 되고 있는 비만현상은 고에너지 식품의 섭취, 유전적 감수성(genetic susceptibility)의 증가, 감소된 육체적인 활동 등으로 발생하며 독립적으로 혹은 다른 질병과 연합하여 많은 건강상의 문제를 일으킨다(2). 비만은 특히 당뇨병, 심혈관계 질환, 암, 호흡기 장애, 골관절염(osteoarthritis) 등의 발생과 관계가 깊으므로 수명단축의 중요 지표가 되고 있다(3).

비만은 1980년 이후 전 세계적으로 약 75%가 증가하였으며(4) 국제비만대책위원회(International Obesity Task Force: IOTF)는 최근에 전 세계 인구의 1/4을 차지하는 17억이 체중감량이 필요하다고 보고하였고, 미국 국립보건통계센터(National Center for Health Statistics: NCHS)는 미국 성인의 61%를 과체중으로, 26%를 비만으로 분류하고 있다(5). 우리나라도 소득수준의 향상과 식생활 습관의 서구화로 비만인구가 급증하고 있다. 1995년 국민건강조사 자료에 의하면 BMI 25 이상의 비만인구가 14.8%로서 서구 선진국에 비해 낮았으나(6) 1998년, 2001년, 2005년의 국민건강영양조사에 의하면 20세 이상의 성인의 비만은 26.3%, 29.6%, 31.7%로 점점 증가하고 있다. 이러한 증가추세는 여성에서 보다 남성에서 뚜렷하며 1998년에 성인남성의 25.0%가 비만인데 비해 2005년에는 35.1%로 증가하였다(7). 이처럼 증가하는 비만 문제에 대해서 운동이나 식이를 통한 생활습관의 개선, 약물요법, 수술을 통한 치료법이 소개되어 사용 중이다. 이 중에서 항비만 약품의 개발은 19세기 말의 갑상선 호르몬이 소개된 이후 지금까지 꾸준히 활발하게 이루어졌으며 현재에는 미국에서만 100여종 이상의 치료약이 판매

*Corresponding author. E-mail: msdo@handong.edu
Phone: 82-54-260-1301, Fax: 82-54-260-1307

되고 있거나 개발 중에 있으며 시장 규모가 점점 커질 것으로 전망되고 있다. 현재 가장 활발히 사용되는 비만치료제로는 Sibutramine(Reductil[®])과 Orlistat(Xenical)를 들 수 있다(8-10). 이 두 치료약은 그 안전성에 있어 FDA의 승인을 받고 보편적으로 처방이 되고 있지만 약간의 부작용을 보여 준다. Sibutramine은 혈압을 높이므로 심혈관계 질환을 앓고 있는 환자들은 주의해서 사용해야 하며(11) orlistat는 소화기 장애, 지방 변, 배변 실금, 지용성비타민 흡수방해 등을 유도한다고 보고되고 있다(12). 따라서 소비자들은 적은 노력으로 큰 효과를 내면서 부작용이 적은 자연소재의 비만치료제에 더 많은 관심을 가지게 되었다. 현재 우리나라에서 비만의 예방 및 치료를 위하여 저열량 식사대용품(1회분에 150 kcal), 다이어트보조용 영양보충식품, one-food diet 방법과 함께 열량 섭취량을 감소시킬 수 있는 대체감미료 및 대체지방이 개발되어 사용되고 있다(13). 특히 최근에는 식물에 함유된 일부 영양소, 식이섬유, 식물성 화합물(phytochemicals)이 체지방의 축적을 억제하는 등의 작용들이 있음이 밝혀짐에 따라 이러한 기능성 식품소재를 이용하여 비만의 예방 및 치료제의 개발이 점차 가속화 되고 있다.

본 총설에서는 비만을 해소하고 적절한 체중을 유지하기 위한 체중조절 전략을 4가지(식욕의 조절, 지방의 소화 및 흡수 방해, 적응성 열발생을 통한 에너지 소비의 증가, 지질 대사의 조절)로 정리하여 그 기전을 정리하고 이 전략에 따라 현재까지 효능이 입증되었거나 연구 중에 있는 항비만 기능성 물질들을 소개하였다.

체중조절 기전

식욕의 조절

식욕조절은 위장관과 지방조직의 말초성 신호, 그리고 시상하부의 중추성 신호로 이루어져 있으며 이러한 신호들의 적절한 조절을 통해 에너지 항상성을 유지한다(Fig. 1). 콜레시스토키닌(cholecystokinin; CCK), 글루카곤 유사 펩타이드 1(glucagons-like peptide 1; GLP-1), 뉴로메딘 B(neuro-medin B), 가스트린 방출 펩타이드(gastrin-releasing peptide; GRP), 펩타이드 YY(peptide YY; PYY)는 위장관에서 분비되는데 이 펩타이드들은 포만감을 전달하는 속효성 신호(short acting signal)로서 개체가 더 이상의 음식을 섭취하지 않도록 한다(14). 이에 반하여 지방세포에서 분비되는 렙틴은 지속성 신호(long acting signal)로서 인슐린과 함께 지방의 양이 증가함에 따라 혈중 농도가 증가하여 식욕을 감소시키고 열발생을 증가시키므로 비만을 줄여 주는 역할을 한다. 그리고 지방의 양이 감소하여 렙틴의 분비가 줄게 되면 식욕의 증가, 에너지 소비의 감소를 유도하는 등 에너지 섭취와 소비를 조절하여 전체 에너지 균형을 유지하도록 한다(15). 그러므로 렙틴이나 렙틴수용체(leptin receptor)를 암호하는 유전자의 돌연변이는 중증의 비만과 과식증(hyperphagia)을 유도하게 된다(16,17). 그렐린(ghrelin)은 위장에서 주로 분비되는 식욕촉진제로서 혈중 농도는 지방의 양과 반비례하고, 식사 전에 갑자기 증가했다가 식사 후에 감소한다. 그리고 체중감량을 유발하는 처리를 할 때 증가한다

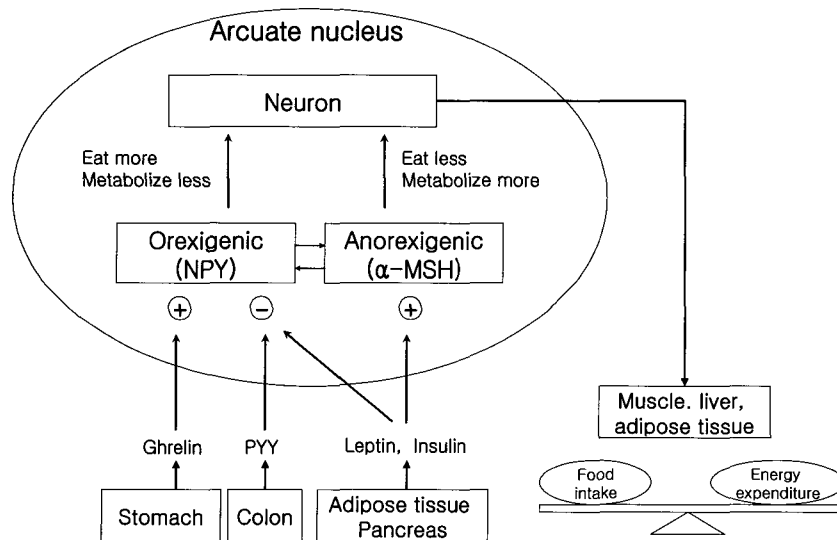


Fig. 1. Schematic drawing of energy balance between central nervous system and periphery.

In the arcuate nucleus, two sets of neurosecretory cells receive hormonal input and relay neuronal signals to the cells of muscle, adipose tissue, and liver. Leptin and insulin act on anorexigenic neurosecretory cells to trigger release of α-MSH; this produces neuronal signals to eat less and metabolize more fuel. Leptin and insulin also act on orexigenic neurosecretory cells to inhibit the release of NPY, reducing the “eat” signal sent to the tissues. The gastric hormone ghrelin stimulates appetite by activating the NPY-expressing cells; PYY, released from the colon, inhibits these neurons and thereby decreases appetite. Each of the two types of neurosecretory cells inhibits hormone production by the other, so any stimulus that activates orexigenic cells inactivates anorexigenic cells, and vice versa. α-MSH, α melanocyte-stimulating hormone; NPY, neuropeptide Y; PYY, peptide YY.

(18,19). 렙틴, 인슐린, 그렐린은 혈액장벽(blood-brain barrier)을 통과한 후 시상하부의 궁상핵(arcuate nucleus)과 다른 부위에 있는 수용체에 결합하여 작용한다. 궁상핵에는 섭식을 자극하는 neuropeptide Y(NPY)와 agouti-related protein(AgRP)을 생성하는 신경세포, 그리고 섭식을 억제하는 α -melanocyte 자극 호르몬(α -melanocyte-stimulating hormone; α -MSH)의 전구체인 프로 오피오멜라노코르틴(pro-opiomelanocortin; POMC)을 생성하는 신경세포가 있다. 그러므로 식후나 지방 양의 증가로 혈중 렙틴과 인슐린의 농도가 증가하면 POMC, α -MSH의 활성을 통해 식욕억제 신호가 전달된다. 반대로 식전이나 혹은 지방 양이 감소되어 렙틴과 인슐린의 농도가 감소하고 그렐린의 농도가 증가하면 NPY/AgRP의 활성으로 공복신호가 전달되고 식욕이 증가된다(20). 비만치료제 sibutramine은 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수 억제제로서 시상하부에 작용하여 식욕저하 및 에너지 소비촉진을 통해 체중감량의 효과를 나타낸다(8,9).

지방의 소화 및 흡수

중간사슬 지방산처럼 크기가 작은 지방산은 수용성이어서 바로 흡수되어 대개 문맥을 지나 간으로 이동하지만 비만에 직접적으로 영향을 줄 수 있는 긴 사슬 지방산은 그 자체는 물과 섞이지 않으므로 직접적으로 흡수가 되지 않는다. 분자량이 큰 지방산으로 에스테르화된 중성지방, 인지질, 콜레스테롤 등은 위나 췌장에서 분비되는 지방분해효소와 담낭에서 분비되는 담즙의 도움으로 분해가 일어난다. 그 결과 생성된 유리 지방산과 모노아실글리세롤(monoacylglycerol)은 담즙과 함께 혼합 미셀구조를 형성하여 소장 벽으로 이동하게 되고 소장점막세포로 흡수가 된다. 흡수된 유리 지방산과 모노아실글리세롤은 카일로미크론(chylomicron)을 형성하여 림프관을 통해 혈류로 가서 흡수된 지질 대부분을 목표 조직으로 운반한다. 비만치료제 orlistat는 구조적으로 중성지방과 유사하므로 위와 췌장에서 분비되는 지방분해효소의 활성부위에 부착하여 콜레스테롤과 중성지방의 가수분해를 방해하며 산화되지 않은 지방을 변으로 배설되도록 돕는다(10). 지방의 소화 및 흡수에 중요한 역할을 하는 인자로는 위에서 언급한 지방분해효소 외에도 췌장인지질분해효소(pancreatic phospholipase A2; pPLA2), 소장점막세포 내의 지방산 수송 단백질(fatty acid transport protein; FATP)과 지방산 결합 단백질(fatty acid binding protein)인 FATP4, FABP, CD36, 그리고 중성지방으로의 재합성에 관여하는 모노아실글리세롤 아실전환효소(monoacylglycerol acyltransferase; MGAT), 카일로미크론 형성에 관여하는 마이크로솜 중성지방 전환단백질(microsomal triglyceride-transfer protein; MTP)을 들 수 있다(21).

적응성 열발생과 에너지 소비

에너지 섭취는 음식물 섭취라는 한 가지 요소에 의해서만

결정되지만 에너지 소모는 여러 요인이 작용한다. 신체적 활동이나 대사 작용에 의한 열발생이 에너지 소비의 큰 역할을 담당하고 있다. 적응성 열발생(adaptive thermogenesis)은 추위, 운동, 음식 섭취, 감염 등의 자극에 의해 설치류의 갈색지방조직(brown adipose tissue; BAT)에서 유도되는데 이는 추위에 대해 개체를 보호하거나 지속적인 에너지의 과잉섭취에 대해 에너지 균형을 유지하기 위해 일어난다. 인간의 경우 갈색지방조직은 유년기에 한시적으로만 존재하며 성인에서는 거의 발견되지 않지만 대부분의 기관과 조직에서 적응성 열발생이 일어난다는 것으로 보고되고 있다(22). 적응성 열발생은 미토콘드리아 내막에 위치하는 탈공역단백질(uncoupling protein; UCP)의 활동에 의해 이루어진다. 섭취된 음식이 이산화탄소와 물로 연소되는 과정 중 미토콘드리아에서 연료대사에 의해 생성된 NADH와 FADH₂는 전자전달계에 전자를 제공하고 이와 동시에 양성자가 미토콘드리아 내막의 외부로 방출되며 프로톤 농도구배를 형성하게 된다. 일반적으로는 방출된 양성자가 ATP합성효소(ATP synthase)를 통해 미토콘드리아 기질로 다시 유입되어 ADP에서 ATP를 합성하는 짝지움(coupling)이 일어나며 합성된 ATP는 다른 대사과정에 사용이 된다. 그러나 양성자가 미토콘드리아 기질로 유입되는 데는 또 다른 경로가 있다. 이는 UCP-1, UCP-2, UCP-3와 같은 탈공역단백질에 의해 촉매된 양성자의 수동적 유입으로서 이 과정에서 열을 방출하게 된다(적응성 열발생). 적응성 열발생은 음식으로부터 섭취된 에너지를 지방으로 축적하는 대신 열로 방출시키는 아주 효과적인 에너지소모를 유도한다(Fig. 2). 대부분의 비만동물모델에서 적응성 열발생이 결여되어 있으며, 갈색지방조직 함량이 낮은 형질전환 쥐는 고칼로리 식사에 의하여 뚜렷한 비만의 양상을 보여 주고 있다(23).

지질의 대사조절-지방생성과 분해

최근 지방세포에서 렙틴, 아디포넥틴(adiponectin), 레지스틴(resistin)과 같은 아디포카인(adipokine)들의 발현과 분비가 밝혀짐에 따라 지방세포가 내분비 기능과 에너지항상성을 유지하는데 중요한 장소로서 부각이 되고 있다. 지방세포에서 일어나는 지방생성(lipogenesis)과 지방분해(lipolysis)는 생리학적 에너지 요구에 따라 지질대사를 조절하는 중요한 생화학적 과정이라 할 수 있으며(Fig. 3) 이 과정에 조절장애가 일어나면 비만이나 인슐린저항성, 제2형 당뇨병 등의 병증이 생겨날 수가 있다. 지방산은 주로 혈액 중의 지단백질이 지단백 지질가수분해효소(lipoprotein lipase; LPL)의 활동에 의해 분해된 후 흡수되어 지방세포로 유입되거나, 더 적은 양이지만 포도당으로부터 합성이 되는데 이 과정은 내분비물이나 영양 상태에 따라 조절된다(24). 중성지방의 형성은 아세틸-CoA 카르복실화효소(acetyl-CoA carboxylase; ACC), 지방산 생성효소(fatty acid synthetase; FAS), 아세틸 CoA 생성효소(acetyl-CoA synthetase; ACS), 그리고 다이아실글리세롤 아실전환효소(diacyl-

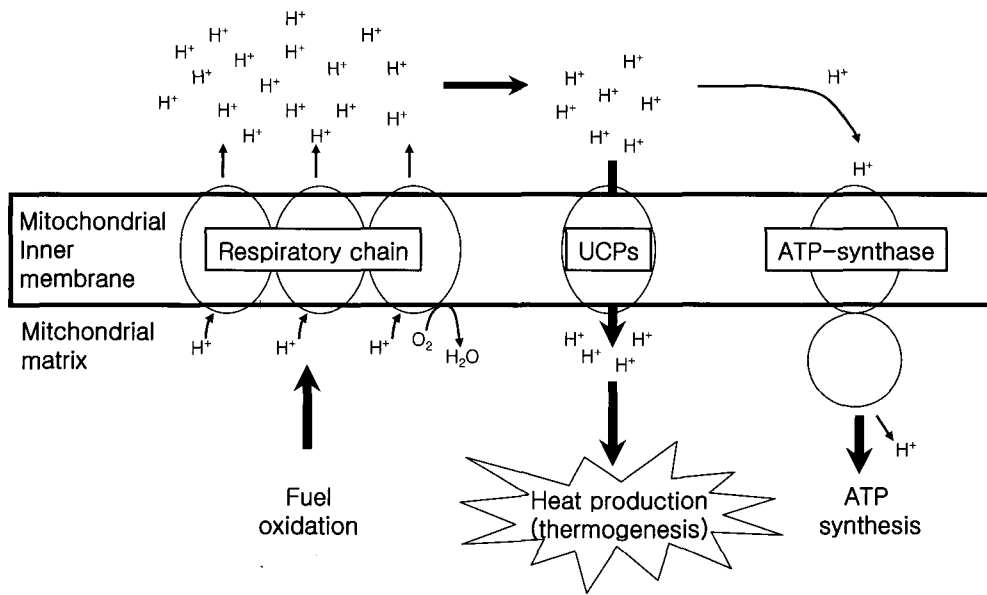


Fig. 2. The mechanism of adaptive thermogenesis by uncoupling protein (UCP).

The protons released during nutrient oxidation are pumped out of the mitochondrion by the respiratory chain. The re-entry of the protons to mitochondrial matrix through ATP synthase enables the synthesis of ATP (in non-uncoupled mitochondria); their re-entry through UCPs (in uncoupled mitochondria) leads to an energy release in the form of heat.

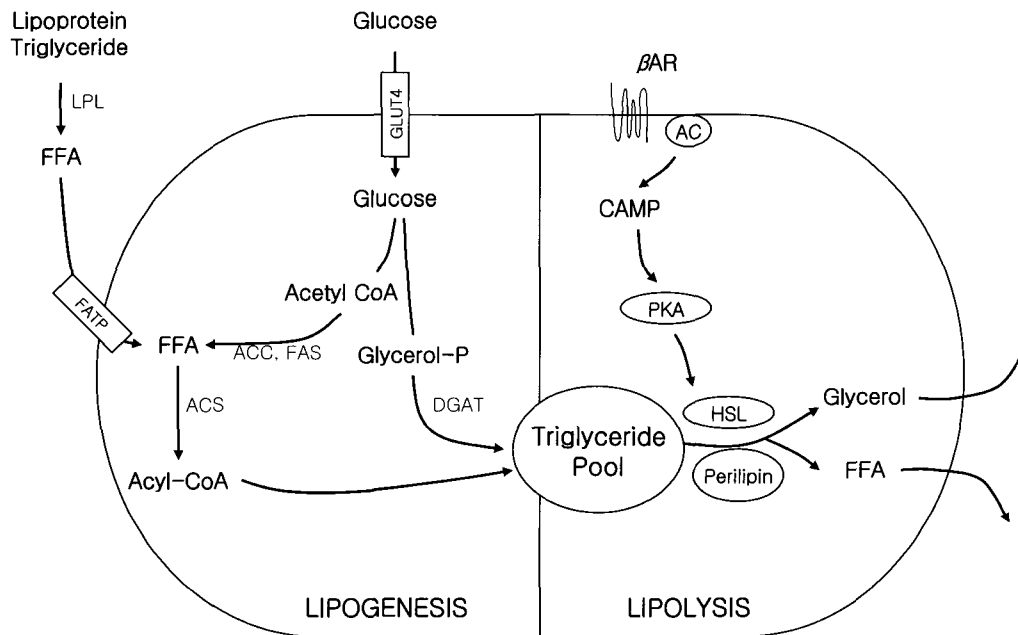


Fig. 3. The lipid metabolism in adipocyte.

Three biochemical sites of the regulation of lipid metabolism are fatty acid uptake, lipogenesis (triglyceride synthesis) and lipolysis. Triglyceride synthesis includes lipogenic enzymes such as ACC, FAS, ACS and DGAT. HSL is the enzyme responsible for the hydrolysis of triglyceride from the lipid droplet into glycerol and non-esterified fatty acid. Lipolytic hormones (catecholamines, glucagons, adrenocorticotrophic hormone or beta-adrenergic agonists) stimulate hydrolytic activity mainly through PKA-mediated phosphorylation of HSL and perilipin in the presence of cAMP. LPL, lipoprotein lipase; FATP, fatty acid transporter protein; GLUT4, insulin sensitive glucose transporter 4; FFA, free fatty acids; ACC, acetyl-CoA carboxylase; FAS, fatty acid synthetase; ACS, acyl-CoA synthetase; DGAT, acyl CoA:diacylglycerol transferase; betaAR, beta3 adrenergic receptor; AC, adenylate cyclase; PKA, protein kinase A; HSL, hormone sensitive lipase.

glycerol acyltransferase; DGAT) 등 몇 가지 주요 효소들의 도움으로 합성이 된다. 이 효소들은 PPAR gamma (peroxisome

proliferator-activated receptor gamma), C/EBPs(CCAAT/enhancer binding proteins), SREBPs(sterol regulatory ele-

ment binding proteins)과 같은 여러 전사인자들에 의해 조절이 되는데 PPAR γ 는 최근에 집중적으로 연구되고 있는 지방생성에 관여하는 중추적인 전사인자이며 인슐린에 의해 활성화되는 SREBPs나 C/EBPs와 연합하여 지방합성과 저장에 관여하는 효소들의 발현을 직접적으로 조절하는 역할을 한다(25). 지방분해는 지방세포 내의 중성지방이 호르몬 감수성 지방분해효소(hormone-sensitive lipase; HSL)의 작용에 의해 지방산과 글리세롤로 가수분해되는 과정으로서 교감신경 수용체의 자극에 의해 생성된 cAMP-의존성 단백질 키나아제 A(cAMP-dependant protein kinase A; PKA)에 의해 조절이 된다. 지방분해는 PKA에 의해 HSL과 지방구 표면층을 둘러싸고 있는 페리리핀(perilipin)이 인산화되고, 인산화에 의해 활성화된 HSL이 세포질에서 지방구의 표면층으로 재배치되어 중성지방에 접근하여 가수분해시키는 일련의 과정을 포함한다(26). 이상과 같이 지방생성과 분해에는 여러 호르몬과 효소들, 전사인자들이 관여하게 되는데 여기에 관계하는 생화학적 과정을 억제하거나 촉진함으로써 지방의 축적을 억제할 수 있다.

체중조절을 위한 항비만 기능성 물질

식욕억제에 관여하는 기능성 물질

Hydroxycitric acid(HCA): Hydroxycitric acid(HCA)는 *Garcinia cambogia*라는 인도 등의 열대 아시아지역에서 재배되는 열매의 껍질에서 추출한 성분으로서 함유량은 열매 껍질의 약 30%나 된다. HCA는 신맛을 내는 양념이나 소화 장애 치료용 약제로 오랜 기간 사용되어 왔으며 일반 과일에서 신맛을 내는 구연산(citric acid)과 구조가 아주 유사하다. HCA는 구연산을 옥살로아세트산(oxaloacetate)과 아세틸 CoA로 분해하는 효소인 ATP-citratelase의 경쟁적인 저해제로 작용하여 세포질 내에서의 지방산과 콜레스테롤 합성기질인 아세틸 CoA 농도를 저하시킨다(27,28). 그리고 미토콘드리아의 구연산 농도가 상대적으로 증가하게 되어 체내의 글리코겐 합성을 증가시킨다. 또한 감소된 아세틸 CoA에 의해 말로닐 CoA의 수준이 감소되고 이것은 미토콘드리아 기질로 지방의 수송 및 지질산화를 증가시키는데 이때의 산화는 불완전한 산화로서 케톤체를 형성하게 된다. 그러므로 케톤체와 앞에서 언급한 글리코겐은 뇌시상하부의 포만중추를 자극하여 식욕을 억제하게 된다(29). HCA의 비만 개선의 효과는 동물 모델에서 일관성 있게 제시되었으나, 최근에 사람을 대상으로 한 실험연구들에서는 HCA 섭취가 체중과 체지방 감소에 유의적인 감소효과를 나타내지 못했음이 보고되었다. 이러한 연구 대부분은 비교적 단기간의 연구이거나 사용된 HCA가 비수용성 HCA로서 체내 흡수율과 이용율이 수용성 HCA에 비해 상대적으로 낮았다(30). 또한 Kwon 등의 연구(31)에서 HCA에 의한 쥐의 체중감소는 식이 32일 후부터 뚜렷한 감소를 나타나는 것으로

보아 HCA에 의한 체중감소 효과를 극대화하기 위해서는 기간이나 흡수율 등을 고려하여야 할 것이다. HCA는 중추신경계를 자극하지 않고 독성이 없는 안전한 물질로서 식욕조절을 통한 체중감소뿐만 아니라 우울증, 불면증, 두통에도 치료효과가 있는 유익한 기능성 물질이다.

올리브라(olibra): 일반적으로 지방은 탄수화물보다 더 식욕을 증가시키고 덜 포만감을 주지만 중간 사슬지방산과 불포화지방산은 비교적 높은 포만감을 유발한다. 올리브라는 야자유와 귀리유의 분획물이 95:5의 비율로 야구르트에 혼합되어 있는 현탁액으로서 적은 양으로도 소장을 신속하게 유향시켜 식욕조절체계를 활성화시킴으로써 포만감을 유도하여 식욕을 억제한다. 올리브라는 정상인과 비만인 모두에게 칼로리 섭취량을 20~30% 감소시켰으며 식욕억제 효과는 24시간 이상이나 지속되었음이 보고되고 있다(32,33). 올리브라의 주요 함유성분들은 이미 오랫동안 식품으로 애용되어 왔던 만큼 안전성이 확보되어 있다는 장점이 있다.

기타: 식이섬유로 알려져 있고 치커리에서 추출한 이눌린과 프락토올리고당(oligofructose)은 소화관에서의 펩타이드의 분비를 조절하여 에너지 섭취를 줄이고 체지방의 양을 감소시킨다. 실험쥐에 식이의 10%를 처리하였을 때 이들은 식욕조절에 관여하는 GLP-1, PYY 등의 분비를 증가시키고 그렐린의 분비를 감소시킴으로써 고지방 식이에 의해 유도된 증가된 체중, 체지방, 혈중 중성지방에 대해 보호적인 효과를 보여 주었다(34,35). 붉은 고추 혹은 붉은 고추의 활성성분인 캡사이신도 포만감을 증가시키며 에너지와 지방의 섭취를 감소시켰다는 연구가 보고되었다(36).

지방의 소화 및 흡수의 방해에 관여하는 기능성 물질

키토산(chitosan): 키토산은 새우, 게 등의 갑각류와 곤충 등의 골격과 외피를 생성하는 성분인 키틴이 탈아세트화한 글루코사민의 중합체로서 자연계의 대표적인 양이온성 다당류이다. 키토산은 양이온의 전하를 가지는 아미노 그룹(-NH₃⁺)이 지방산과 담즙산의 음이온의 전하를 가지는 카르복실 그룹과 결합함으로써 소장에서의 지질흡수를 감소시킨다(37). 그리고 키토산은 담즙산이 소장에서 재흡수되는 것을 방해함으로써 혈중 콜레스테롤의 수준을 낮추게 되며 소화를 위해 계속적으로 요구되어지는 담즙산은 콜레스테롤을 이용하여 합성하게 되므로 간에서의 콜레스테롤 감소가 일어나게 된다(38). 또한 키토산은 올레인산, 리놀레산, 팔미트산, 스테아린산, 리놀렌산과 같은 지방산과 결합하여 염을 형성하며 다른 지방질(중성지방, 담즙산, 콜레스테롤, 다른 스테롤)과 결합하여 이들을 변으로 배출을 증가시킨다(37,39). 키토산을 4주 동안 섭취시킨 실험쥐에서 콜레스테롤의 흡수방해로 인한 혈중 콜레스테롤의 감소가 유도되었으며(40), 사람을 대상으로 한 실험들에서도 키토산의 섭취는 혈중 지질과 체중을 감소시키며, 키토산을 섭취하기 이전

에 비해 혈중 총콜레스테롤을 현저히 감소시키는 반면 HDL-콜레스테롤은 증가시켰다(41). 이상의 결과와는 반대로 키토산은 임상연구에서 효과를 보여주지 않음도 관찰이 되었다(42). 최근에 250명의 과체중 혹은 비만인에게 24주 동안 키토산을 섭취시킨 결과 위약군에 비해 유의적인 체중 감소는 나타나지 않았다. 따라서 인체에 대한 키토산의 비만 개선효과는 일관성 있는 연구 결과가 부족한 실정이다. 그럼에도 불구하고 키토산의 혈중 콜레스테롤과 중성지방의 감소효과를 이용하여 비만과 고지혈증, 고혈압 등의 심혈관계 질환의 개선에 활용되고 있다. 그러나 키토산은 소장에서 겔을 형성하여 무기질 및 지용성 비타민(A, D, E, K)과 결합하여 이들의 흡수를 방해한다. 키토산을 첨가한 식이를 투여한 쥐에서 혈중 비타민 E의 농도가 현저히 저하되었으며 칼슘 등의 무기질 흡수장애로 인해 뼈의 무기질 함량의 감소가 관찰되었다(43). 그러므로 키토산을 투여하는 동물에서는 고농도의 칼슘 식이보충제를 함께 투여함으로써 이러한 단점을 완화시킬 수 있다.

플라보노이드(flavonoids): 플라보노이드류는 온갖 종류의 야채류, 과일 및 차 등에 다량으로 존재하며 폴리페놀 중 가장 큰 집합체를 이루며 약 5,000여 종류 이상이 발견되고 있다. 플라보노이드류는 효소나 단백질과 강한 복합체를 만들고 침전함으로써 효소의 활성을 저해하는데 플라보노이드의 강한 결합력은 링 구조에 다양하게 붙어 있는 하이드록실기에 의한 것으로 추측이 되고 있다. 실제로 고농도의 탄닌은 *in vitro*에서 지방분해효소를 포함한 소화효소들의 작용을 방해하였으며 *in vivo*에서도 소장의 소화효소들의 활동을 감소시켰다(44). 카테킨류도 지방의 존재 하에서 체장에서 분비되는 인지질 분해효소나 중성지방 분해효소의 활성을 크게 억제하였으며 *in vivo*에서도 같은 결과를 보였다. 특히 EGCG(epigallocatechin gallate)의 경우는 인지질 분해효소활성을 비교군에 비해 거의 65%까지, 중성지방 분해효소도 37%까지 억제하였다(45,46). 카테킨류의 지방분해 및 흡수억제는 비만치료제인 orlistat와 비교했을 때보다 더 강하고 효과적이라고 할 수 있다. 그 이유는 orlistat는 중성지방 분해효소의 활동만 억제하지만, 카테킨류는 인지질 분해효소도 현저하게 억제를 하기 때문이다.

적응성 열발생을 유도하는 기능성 물질

고추와 capsaicin: 고추의 매운맛을 내는 캡사이신은 지용성이며 열에 강한 알칼로이드의 일종으로서 고추에 0.2~0.5%가 포함되어 있다. 캡사이신은 체내에서 갈색지방조직의 활성을 통해 에너지 소비의 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 Kawada 등(47)과 Kobayashi 등(48)은 캡사이신이 갈색지방조직의 미토콘드리아에서 탈공역단백질 함량을 증가시키며 갈색지방조직의 온도를 상승시킨다고 보고하였다. Choo와 Shin(49)은 캡사이신의 체지방 감소효과가 에너지 소비 증가에 의한 것이며 미토콘드리아 중

가에 의해 갈색지방조직의 활성을 높이는 것으로 설명하였다. 그리고 부교감신경계를 활성화하여 부신수질에서 카테콜아민의 분비를 촉진하여 베타교감신경수용체(β -adrenergic receptor)를 자극하여 체지방을 감소시킨다(49). 그리고 캡사이신을 함유하는 붉은 고추는 혈장 카테콜아민 농도의 증가와 지방분해를 촉진, 지방의 산화 증가, 간에서의 지방생성효소의 활성저해 등 다양한 작용을 통해 고지방식이 쥐의 체중, 혈중지질의 함량을 감소시켰으며(50) 매운 고추일수록 캡사이신의 함량이 높고 지방분해 활성이 증가되었다(51). 임상실험에서도 10 g의 붉은 고추와(캡사이신 30 mg 함유) 함께 식사한 후 에너지소비 및 탄수화물의 산화가 증가되었음이 보고되었다(52,53). 또한 붉은 고추를 이용한 한국 전통발효식품인 고추장과 김치의 체중감량 및 지질저하 효과도 보고되고 있다(54,55). 고추는 우리의 식생활에 없어서는 안 될 중요한 식품으로서 다양한 생리활성 기능을 가지고 있으나 매운 성분인 캡사이신은 위에 자극을 주며 위산의 분비작용을 가지고 있으므로 적당한 양을 섭취하는 것이 좋다.

녹차와 카테킨(catechin): 녹차에서 발견되는 폴리페놀은 흔히 플라보노이드류나 카테킨류로 알려져 있으며 이들은 함량이 높아서 건조된 녹차 잎의 추출물 중 30~40%나 차지한다. 녹차는 콜레스테롤 저하 효능이 있으며 녹차를 함유한 식이를 마우스에 투여했을 때 체중, 지방축적, 혈청과 간에서의 중성지방 함량이 억제되었고 혈중 렘틴 수준도 현저히 감소하였다(56,57). 이는 녹차에 다량 함유된 카테킨과 카페인이 교감신경에 작용해 노르에피네프린의 분비를 촉진을 통해 베타 교감신경 수용체를 활성화시켜 열 발생을 통한 에너지소비를 유도하기 때문인 것으로 이해된다(58,59). 실제로 카테킨은 노르에피네프린을 분해하는 효소인 catechol-o-methyltransferase를 억제하며, 카페인은 노르에피네프린에 의해 유도된 cAMP를 분해하는 효소인 phosphodiesterase를 억제하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 녹차추출물의 주요 성분인 카테킨과 카페인은 노르에피네프린-cAMP축에서 상승작용을 함으로써 열 발생을 효과적으로 촉진시킨다(60). 임상실험에서도 녹차추출물을(카페인 150 mg, 카테킨 375 mg 함유) 하루 동안 투여하였을 때 열발생과 지방의 산화를 증가시켰으며 12주 동안 장기적으로 투여하였을 때에는(카페인 83 mg/day, 카테킨 588 mg/day) 체지방과 체중이 감소하였다(61,62). 녹차는 일반적으로 부작용이 없는 음료로 알려져 있지만 많이 마시게 되면 과민성, 불면증, 불안, 심빈박 등의 현상이 발생할 수도 있는데 이것은 주로 카페인에 의해 야기된다. 반면에 녹차의 카테킨은 콜레스테롤 저하, 혈소판 응집 감소, 혈압강하 등의 유익한 생리적인 효과를 가지고 있다.

기타: 레티노익산(retinoic acid)은 비타민 A의 유도체로서 여러 포유동물의 세포증식과 분화에 영향을 미친다. 레티노익산은 UCP 유전자의 전사 활성인자로서 쥐에게 먹었을

때 갈색지방 세포에서 UCP의 함량을 증가시키고 동시에 체중과 비만도를 현저하게 감소시켰다(63,64). 그러나 비타민 A가 결핍된 식이를 먹인 쥐에서는 열 발생의 감소, 지방산의 대사이상, 지방 축적의 증가가 관찰되었다(64). 코코넛유과 올리브유도 흰쥐에서 UCP 단백질의 발현을 증가시킨다고 보고되고 있으나(65,66) 이들이 열 발생을 통해 비만의 해소에 도움을 주는지는 확실하지 않다.

지질대사를 조절하는 기능성 물질

L-카르니틴(L-carnitine): L-카르니틴은 비타민의 일종으로 에너지 생성과 지방산화에 필수적인 영양소로서 성인의 경우 간, 신장에서 합성되거나 동물성식품이나 식사보충제로 섭취된다. 카르니틴은 지방산을 미토콘드리아 내막으로 이동시켜 베타산화를 촉진시키는데 필수적인 물질이며 카르니틴 팔미토일 전달효소(carnitine palmitoyltransferase; CPT) I, II와 아실 카르니틴 전달효소(acylcarnitine transferase)가 카르니틴의 작용에 관여한다. 최근의 연구에서 CPT-1이 지방산화의 중요한 속도제한(rate limiting) 효소로서, 에너지 생성을 위한 기질이유에 중추역할을 한다고 알려져 있다. 그러므로 체중감량을 위해 카르니틴 보충제를 섭취하게 되면 이들의 세포 내 농도가 증가되어 지방산화를 촉진하여 체지방을 점진적으로 감소시키게 된다. 카르니틴은 당피질호르몬 수용체(glucocorticoid receptor)의 기능을 조절하며 당피질호르몬과 비슷한 역할을 함으로써 지방조직의 지방분해를 촉진하기도 한다(67,68). 카르니틴이 비만인의 체중조절에 효과적이라는 광고와 함께 식이보충제로서 판매가 되고 있지만 실제로 카르니틴의 체중감소 효과를 증명하는 보고는 그리 많지 않다. Ibrahim 등(69)은 고양이에게 n-6지방산을 첨가한 식이로 비만을 유도한 후 7~10주 동안 카르니틴 보충식을 투여했을 때 간의 지방축적은 개선되지 않았으나 지방산 산화의 증가와 함께 현저한 체중감소를 관찰하였다. 그러나 카르니틴의 섭취가 정상인 근육의 카르니틴 농도에 변화를 주지 않았으며 체중감량도 유도하지 않았다는 연구도 보고되고 있다(70). 카르니틴은 지속적인 운동을 하는 운동선수들에게 투여하였을 때 지방의 산화를 촉진시킴으로써 글리코겐의 절약을 유도하고, 특히 고강도의 운동에 의한 저산소증 및 세포의 상해를 방지하며 운동스트레스의 회복을 촉진시킴으로(71) 마라톤과 같은 지속적인 격렬한 운동에 도움이 될 것으로 보인다.

Conjugated linoleic acid(CLA): CLA는 반추동물의 제 1위에서 박테리아의 작용에 의해 리놀레산으로부터 만들어진 산물로서 육류와 우유 및 치즈 등의 유제품에서 발견된다. 음식물에서 CLA는 *cis*-9, *trans*-11 CLA와 *trans*-10, *cis*-12 CLA의 두 이성질체로 많이 존재하며 이 중 *cis*-9, *trans*-11의 형태가 73~93% 정도 차지한다. 두 이성질체의 생리적 효능은 다르며 특히 *trans*-10, *cis*-12 CLA가 지방세포에서 분비되는 호르몬들의 발현을 조절하여 체중과 지방

축적에 영향을 미치는 주요 이성질체이다(72). CLA는 에너지 섭취를 줄이고 에너지 소비를 증가시키며, PPAR γ , C/EBP α , SREBP-1과 같은 전사인자들의 발현을 억제함으로써 지방전구세포가 지방세포로 분화되는 것을 억제한다. 그리고 간이나 지방조직에서 LPL, GLUT-4, FAS, ACC 등의 발현을 억제하여 지방생성을 감소시킬 뿐 아니라 지방의 분해, 지방의 산화와 같은 여러 항비만 기전을 보여 준다(73). 설치류에서는 식이에 0.25~1.5% 수준으로 CLA를 투여했을 때 백색지방과 갈색지방을 포함하는 전체 체지방과 체중의 감소를 유도하고, 3T3-L1 지방세포에서도 랩틴의 분비를 감소시키는 등 여러 비만개선 효과가 일관되게 관찰되고 있으나 사람에 대해서는 비만개선 효과가 상대적으로 약한 편이다(73,74). CLA의 이성질체들 중에서 *trans*-10, *cis*-12 CLA는 높은 항비만 효과를 가지는 반면 지방간, 인슐린 저항성 등의 부작용을 보여 주므로(75) 정제된 *trans*-10, *cis*-12 CLA를 사용하는 것보다는 CLA 혼합물의 형태가 부작용이 적을 것이라 생각된다. CLA의 안전성을 확인하기 위해서는 사람을 중심으로 하여 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

우유칼슘과 관련 단백질(dietary calcium and related protein): 칼슘은 지방세포의 지질대사와 중성지방의 저장에 중요한 매개체로서 에너지 대사의 조절에 중추적인 역할을 한다. 고칼슘식은 콜레칼시페롤 생산의 감소를 유도하며 고칼로리 식이가 병행되었을 때에는 지방세포의 지방합성, 체중증가를 지연시키고, 칼로리를 제한하는 경우에는 지방분해의 증가와 열 발생의 유지를 유도한다.

Metz 등(76)과 Bursey 등(77)은 실험쥐에서 고칼슘식이 체지방 및 체중감소를 유도한다고 하였으며 Zemel(78)의 연구에서 고칼슘식을 먹인 쥐의 지방세포에서 지방산합성효소의 발현과 활성의 저해, 지방분해의 증가가 관찰되었으며 고칼슘-저칼로리 식이가 저칼슘-저칼로리 식이를 먹인 쥐보다 비만 쥐의 체중감량을 2배 증가시켰고 보충제보다 식이칼슘의 섭취가 체지방을 더 효과적으로 감소시켰다. 그리고 이러한 연구결과는 사람을 대상으로 한 연구에서도 유사한 경향을 보였으며 칼슘이 함유된 유제품은 비만뿐 아니라 인슐린 저항성, 고혈압, 고지혈증의 발병에도 유의 상관관계를 보여 주었다(79,80). 칼슘은 보충제의 형태보다 유제품의 형태로 섭취할 때 체중 및 지방의 증가를 감소시키는 폭이 크다. 우유에 함유된 유청에 생물활성물질이 풍부하게 함유되어 있으며 독립적으로 혹은 칼슘과 상승작용을 하여 지방생성 억제, 지방분해 촉진, 그리고 지방조직과 근육조직 사이의 영양소 분배를 적절히 조절하기 때문인 것으로 보고되고 있다(81). 그러나 고농도의 칼슘 섭취는 다른 미량 무기질의 흡수를 방해할 수도 있으며 비만조절을 위해 제시된 고칼슘-저칼로리 식이는 칼슘에 비해 다른 무기질의 섭취가 상대적으로 낮으므로 무기질 섭취의 불균형이 우려된다. 이러한 문제점들에도 불구하고 칼슘은 체중조절을 위한 항비

만제로서 광범위하게 이용되고 있다.

한방성분들을 이용한 체중조절

체중조절에 쓰이는 한약에는 일반적으로 부기를 빼주는 이뇨효과가 있는 성분과 에너지 소비를 증가시키고 에너지 섭취를 줄이는 성분들이 포함되어 있다. 마황(*Ephedra sinica*)의 주성분인 에페드린(ephedrine)은 중추신경계에 작용하여 열발생, 지방분해, 식욕감소의 효과를 가질 뿐 아니라 위 배출의 지연을 통해 포만감을 지연시킨다. 쥐와 사람에게 투여하였을 때 열발생을 통한 에너지 소모의 증가에 의한 체중의 감소가 관찰되었으나 에페드린은 혈압상승, 빠른 심박 수, 두통, 초조함, 구토 등 수많은 부작용이 있는 것으로 나타났으므로 미국 식품의약국(FDA)에서는 2004년 에페드린을 함유한 물질의 판매를 금지하게 되었다(82). 마황의 에페드린과 유사한 작용을 하는 것으로 알려진 P-synephrine은 지실(*Citrus aurantium*)의 주성분으로서 열발생을 통해 기초대사량을 증가시키고 식욕을 억제하여 체중감량에 효과적이며 에페드린과는 달리 부작용이 없는 것으로 알려져 있다(83). 양하(*Zingiber mioza*, 생강)와 한인천(국화과 더위지기 *Artemisia iwayomogi*의 지상부)을 각각 비만유도 흰 쥐에 투여했을 때 혈중 콜레스테롤, 중성지방, LDL의 감소가 관찰되었다(84). 또한 결명자, 녹차, 소나무 잎, 괴화(*Sophorae Flos*, 회화나무의 꽃봉오리), 천궁(*Cnidii Rhizoma*) 외에 다른 여러 한약 재료를 섞은 한약 혼합제제도 비만 유도 쥐에서 콜레스테롤 대사와 에너지 대사를 개선하여 체지방 형성과 축적을 억제함으로써 항비만 효과를 보여 주었다(85). Moon 등은 비만과 대사성증후군의 예방 및 개선을 위하여 전통한약재들을 조합하여 만든 KSH28과 이를 함유하는 생식제품을 각각 쥐와 사람에게 투여한 결과 두 경우 모두 체중, 체지방, 혈중 지방감소를 보고한 바 있다. 그리고 KSH28을 함유하는 생식제품을 복용한 사람들에서 특별한 부작용 없이 대사증후군이 개선되었다(86). 오수유(*Evodia rutae-*

carpa)는 몸을 따뜻하게 하는 대표적인 한약재중 하나로서 열매에서 추출한 evodiamine은 vanilloid receptor의 길항제로 작용한다. 매운맛은 없으나 캡사이신과 유사한 작용을 한다. 쥐에게 0.03%의 수준으로 12일 동안 섭취시켰을 때 지방조직의 감소가 관찰되었으며 *Evodia* 열매의 추출물을 0.02%의 수준으로 21일 동안 섭취시켰을 때 지방조직, 혈액과 간의 지방이 감소하였으며 체중의 감소도 관찰되었다. Evodiamine은 열의 생산과 방출을 동시에 유도함으로써 복부지방조직과 체중의 감소를 유도하게 된다(87). 비만치료를 위한 약물요법의 주된 점은 부작용 없이 체중을 감소하는 것이므로 양약보다는 한약제가 부작용이 덜하다는 점에 착안하여 한약제를 활용한 비만치료를 대한 관심이 증가하고 있다. 하지만 한약은 여러 가지 성분들이 포함되어 있는 복합제제로서 실제 효능이나 부작용에 대한 연구가 되어 있지 않은 것이 많으므로 체질과 건강, 영양 상태를 고려한 처방에 의해 복용을 하는 것이 안전할 것이다.

결론

비만에 대해서는 그 치료법이 고대문헌에서도 서술되어 있을 정도로 인간은 의도 및 건강상의 이유로 관심을 보여 왔다. 그 동안 비만과 관련된 유전자들이 계속 밝혀지고 비만의 현상과 기작을 분자적인 수준에서 이해하게 되면서 비만치료를 위한 방법과 치료제 발견에 큰 발전을 보여 주었다. 최근에는 식물에 함유된 유용한 성분인 식물성 화합물의 중요성의 인식과 더불어 부작용의 우려가 있는 비만치료제보다는 전체적인 건강에 유익을 주면서 체중조절에도 효과가 있는 항비만 기능성식품의 연구가 활발하게 진행되고 있다.

이 총설에서는 체중조절을 위하여 식욕조절에 관여하는 신호들과 작용 기작, 지방의 소화 및 흡수 과정과 이 과정에 관여하는 단백질들, 적응성 열발생에 의한 에너지 소모, 지

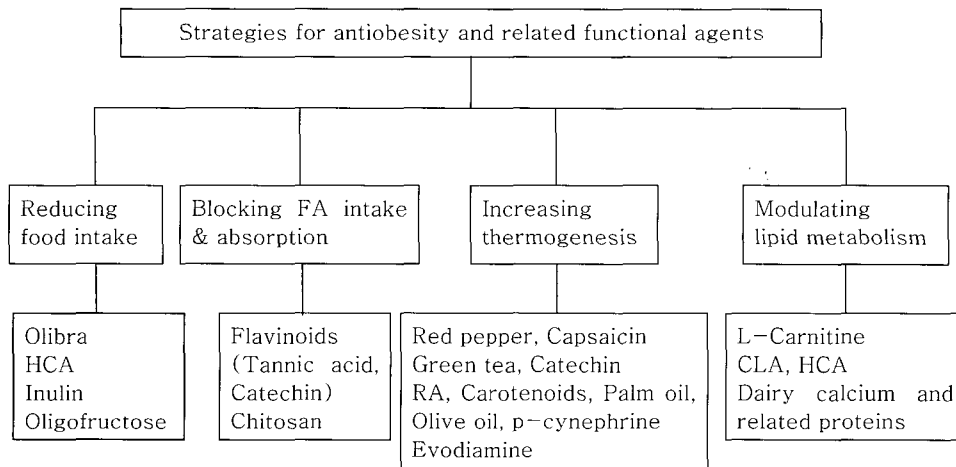


Fig. 4. Four strategies for antiobesity and the functional agents which might lead to significant weight loss.

질대사(지방의 생성과 분해)에 관여하는 효소들과 전사인자들을 살펴보고 여기에 영향을 미치는 기능성 물질들을 정리해 보았다. 이들은 대부분 우리 식생활에 익숙한 것들로서 비교적 연구가 많이 되었으나 아직까지도 그 작용 기전이나 효과 등을 밝히는데 있어서는 부족한 실정이다. 여기에 소개된 대부분의 기능성 물질들은 여러 체중조절 기작에 관여하는 것으로 알려져 있으나 대표적인 체중조절 기작을 중심으로 그룹을 나누어 보았다. Fig. 4는 항비만 전략에 따라 앞에서 소개된 기능성 물질을 정리한 것으로서 olibra, 키토산, HCA, L-carnitine, CLA, dietary calcium, 한약제 등은 이미 비만치료를 위해 식이 보충제로 시판이 되고 있거나 치커리 추출물, 녹차추출물, 비타민 A, 베타카로틴 등과 함께 다이어트 영양보충용 제품을 위해 사용되고 있다. 이들은 작용 기전이 각각 다르므로 각 개인의 특성에 따라 혼합하여 사용함과 동시에 행동요법(behavioral therapy)을 병행함으로써 더 효과적인 체중감량을 기대할 수 있을 것이다. 그러나 이들 기능성식품들은 그 효능이 임상실험에 대하여 일관적이지 못하거나 부작용의 우려가 있는 것도 있으므로 보다 정밀한 안전성 실험과 사람을 대상으로 한 체계적인 심층연구가 요구된다. 어떤 종류의 항비만 기능성식품이 소개되든지 단순한 비만치료만을 위한 목적보다는 에너지 전체적인 조화를 이루며 개인의 건강상태가 고려되어야 한다는 것을 기억해야 할 것이다.

문 헌

1. Elmquist JK, Coppari R, Balthasar N, Ichinose M, Lowell BB. 2005. Identifying hypothalamic pathways controlling food intake, body weight, and glucose homeostasis. *J Comp Neurol* 493: 63-71.
2. Kopelman PG. 1994. Causes and consequences of obesity. *Med Int* 22: 385-388.
3. Lew EA. 1985. Mortality and weight: insured lives and the American Cancer Society studies. *Ann Intern Med* 103: 1024-1029.
4. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. 1998. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22: 39-47.
5. Friedrich MJ. 2002. Epidemic of obesity expands its spread to developing countries. *JAMA* 20: 1382-1386.
6. 한국보건사회연구원. 한국인의 보건 의식 행태. 1995.
7. 보건복지부-2005년 국민건강 영양조사. Available from URL: <http://bbs3.finance.daum.net/griffin/do/insubase/read?bbsId=insubase&articleId=32&pageIndex=2&searchKey=&searchValue=>
8. Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML, Ulbrecht JS. 1988. Sibutramine reduces food intake in nondieting women with obesity. *Obes Res* 6: 1-11.
9. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. 1988. Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr* 68: 1180-1186.
10. Ransack S, Gargouri Y, Moreau H, Verger R. 1991. Inactivation of pancreatic and gastric lipases by tetrahydrolipstatin and alkyl-dithio-5-(2-nitrobenzoic acid). A ki-

netic study with 1,2-didecanoyl-sn-glycerol monolayers. *Eur J Biochem* 202: 395-400.

11. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E. 1999. Long-term maintenance of weight loss after a very low calorie diet: efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 106: 179-184.
12. Yum KS. 2001. Orlistat (Xenical[®]). *Korean J Obesity* 10: 25-36.
13. Yim KS. 2003. A guide for selecting substitutional foods for obesity treatment. *Korean J Commun Nutr* 8: 424-432.
14. Palou A, Pico C, Bonet ML. 2004. Food safety and functional foods in the European Union: obesity as a paradigmatic example for novel food development. *Nutr Rev* 62: 169-181.
15. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. 2000. Central nervous system control of food intake. *Nature* 6: 661-671.
16. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. 1997. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387: 903-908.
17. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gourmelin M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lehoucq Y, Froguel P, Guy-Grand BA. 1998. Mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392: 398-401.
18. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. 2001. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 50: 1714-1719.
19. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. 2002. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 346: 1623-1630.
20. 김성수. 2004. 기능성 높은 새로운 비만치료제의 전망. 대한비만학회 춘계학술대회. p 165-175.
21. Shi Y, Burn P. 2004. Lipid metabolic enzymes: emerging drug targets for the treatment of obesity. *Nat Rev Drug Discov* 3: 695-710.
22. Cinti S. 2005. The adipose organ. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 73: 9-15.
23. Lowell BB, S-Susulic V, Hamann A, Lawitts JA, Himms-Hagen J, Boyer BB, Kozak LP, Flier JS. 1993. Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature* 366: 740-742.
24. Ramsay TG. 1996. Fat cells. *Endocrinol Metab Clin North Am* 25: 847-870.
25. Rosen ED, Walkey CJ, Puigserver P, Spiegelman BM. 2000. Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes Dev* 14: 1293-1307.
26. Birnbaum MJ. 2003. Lipolysis: more than just a lipase. *J Cell Biol* 161: 1093-1103.
27. Lowenstein JM. 1971. Effect of (-)-hydroxycitrate on fatty acid synthesis by rat liver in vivo. *J Biol Chem* 346: 620-622.
28. Sullivan AC, Hamilton JG, Miller ON, Wheatley VR. 1972. Inhibition of lipogenesis in rat liver by (-)-hydroxycitrate. *Arch Biochem Biophys* 150: 183-190.
29. Mattes RD, Bormann L. 2000. Effects of (-)-hydroxycitric acid on appetitive variables. *Physiol Behav* 71: 87-94.
30. Kovacs EM, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH. 2001. The effects of 2-week ingestion of (-)-hydroxycitrate and (-)-hydroxycitrate combined with medium-chain trigly-

- cerides on satiety, fat oxidation, energy expenditure and body weight. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25: 1087-1094.
31. Kwon TD, Kim KH, Kim JY, Yeo YH, Lim KW. 2003. The effects of HCA supplementation and swimming on obesity and lipid metabolism in high-fat diet fed rats. *The Korean J Exercise Nutr* 7: 87-92.
 32. Burns AA, Livingstone MB, Welch RW, Dunne A, Reid CA, Rowland IR. 2001. The effects of yoghurt containing a novel fat emulsion on energy and macronutrient intakes in non-overweight, overweight and obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25: 1487-1496.
 33. Burns AA, Livingstone MB, Welch RW, Dunne A, Rowland IR. 2002. Dose-response effects of a novel fat emulsion (Olibra) on energy and macronutrient intakes up to 36 h post-consumption. *Eur J Clin Nutr* 56: 368-377.
 34. Delzenne NM, Cani PD, Daubioul C, Neyrinck AM. 2005. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *Br J Nutr* 1: 157-161.
 35. Cani PD, Neyrinck AM, Maton N, Delzenne NM. 2005. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like peptide-1. *Obes Res* 13: 1000-1007.
 36. Westerterp-Plantenga MS, Smeets A, Lejeune MP. 2005. Sensory and gastrointestinal satiety effects of capsaicin on food intake. *Int J Obes Relat Metab Disord* 29: 682-688.
 37. Zacour AC, Silva ME, Cecon PR, Bambirra EA, Vieira EC. 1992. Effect of dietary chitin on cholesterol absorption and metabolism in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 38: 609-613.
 38. Heuman DM, Hernandez CR, Hylemon PB, Kubaska WM, Hartman C, Vlahcevic ZR. 1988. Regulation of bile acid synthesis. I. Effects of conjugated ursodeoxycholate and cholate on bile acid synthesis in chronic bile fistula rat. *Hepatology* 8: 358-365.
 39. Nagyvary JJ, Falk JD, Hill ML, Schmidt ML, Wilkins AK, Brdbury EL. 1979. The hypolipidemic activity of chitosan and other polysaccharides in rats. *Nutr Rep Int* 30: 677-684.
 40. Park JR, Moon IS, Choi SH, Shon MY. 1999. Effect of chitin and chitosan on lipid metabolism in rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 28: 477-483.
 41. Maezaki Y, Tsuji K, Nakagawa Y. 1993. Hypocholesterolemic effect of chitosan in adult males. *Biosci Biotech Biochem* 579: 1439-1444.
 42. Mhurchu CN, Poppitt SD, McGill AT, Leachy FE, Bennet DA, Lin RB. 2004. The effect of the dietary supplementary, chitosan, on body weight: a randomized controlled trial in 250 overweight and obese adults. *Int J Obesity* 28: 1149-1156.
 43. Koide SS. 1998. Chitin-chitosan: properties, benefits and risks. *Nutrition Research* 18: 1091-1101.
 44. Griffiths DW. 1986. The inhibition of digestive enzymes by polyphenolic compounds. *Adv Exp Med Biol* 199: 509-516.
 45. Wang S, Noh SK, Koo SL. 2002. Green tea epigallocatechin gallate inhibits the luminal hydrolysis and lymphatic output of phosphatidylcholine and lowers the lymphatic absorption of fat and α -tocopherol in ovariectomized rats. *FASEB J* 16: A644.
 46. Wang S, Noh SK, Koo SL. 2006. Green tea catechins inhibit pancreatic phospholipase A(2) and intestinal absorption of lipids in ovariectomized rats. *J Nutr Biochem* 17: 492-498.
 47. Kawada T, Sakabe S, Aoki N, Watanabe T, Higeta K, Iwai K, Sugimoto E. 1991. Intake of sweeteners and pungent ingredients increases the thermogenin content in brown adipose tissue of rat. *J Agric Food Chem* 39: 651-654.
 48. Kobayashi A, Osaka T, Namba Y, Inoue S, Lee TH, Kimura S. 1998. Capsaicin activates heat loss and heat production simultaneously and independently in rats. *Am J Physiol* 275: 92-98.
 49. Choo JJ, Shin HJ. 1999. Body-fat suppressive effects of capsaicin through β -adrenergic stimulation in rats fed a high-fat diet. *Korean J Nutr* 32: 533-539.
 50. Sambaiiah K, Satyanarayana MN. 1982. Influence of red pepper and capsaicin on oxygen consumption and lipogenesis in rats. *J Biosci* 4: 425-430.
 51. Do MS, Hong SE, Ha JH, Choi SM, Ahn IS, Yoon JY, Park KY. 2004. Increased lipolytic activity by high pungency red pepper (var. Chungyang) in rat adipocytes in vitro. *J Food Sci Nutr* 9: 34-38.
 52. Lim K, Yoshioka M, Kikuzato S, Kiyonaga A, Tanaka H, Shodo M, Suzuki M. 1997. Dietary red pepper ingestion increases carbohydrate oxidation at rest and during exercise in runners. *Med Sci Sports Exerc* 29: 355-361.
 53. Yoshioka M, St-Pierre S, Suzuki M, Tremblay A. 1998. Effect of red pepper added to high-fat and high-carbohydrate meals on energy metabolism and substrate utilization in Japanese women. *Br J Nutr* 80: 503-510.
 54. Choi SM, Jeon YS, Rhee SH, Park KY. 2002. Red pepper powder and Kimchi reduce body weight and blood and tissue lipids in rats fed a high fat diet. *Nutraceuticals & Food* 7: 162-167.
 55. Rhee SH, Kong KR, Jung KO, Park KY. 2003. Decreasing effect of Kochujang on body weight and lipid levels of adipose tissues and serum in rats fed a high-fat diet. *J Food Sci Nutr* 32: 882-886.
 56. Tokunaga S, White IR, Frost C, Tanaka K, Kono S, Tokudome S, Akamatsu T, Moriyama T, Zakouji H. 2002. Green tea consumption and serum lipids and lipoproteins in a population of healthy workers in Japan. *Ann Epidemiol* 12: 157-165.
 57. Kazutoshi S, Shixing L, Guodong Z, Itaro O. 2003. Anti-obesity activity of green tea powder and major components. Seventh International Symposium on Green Tea, Korean Society of Food Science and Technology, Seoul, Korea.
 58. Choo JJ. 2003. Green tea reduces body fat accretion caused by high-fat diet in rats through β -adrenoceptor activation of thermogenesis in brown adipose tissue. *J Nutr Biochem* 14: 671-676.
 59. Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, Girardier L, Mensi N, Fathi M, Chantre P, Vandermander J. 1999. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 70: 1040-1045.
 60. Dulloo AG, Seydoux J, Girardier L, Chantre P, Vandermander J. 2000. Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24: 252-258.
 61. Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, Girardier L, Mensi N, Fathi M, Chantre P, Vandermander J. 2000. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 72: 1232-1234.
 62. Tschida T, Itakura H, Nakamura H. 2002. Reduction of body fat humans by long-term ingestion of catechins. *Prog Med* 22: 2189-2203.
 63. Puigserver P, Vazquez F, Bonet ML, Pico C, Palou A. 1996. In vitro and in vivo induction of brown adipocyte uncoupling protein (thermogenin) by retinoic acid. *Biochem J* 317: 827-833.

64. Bonet ML, Oliver J, Pico C, Felipe F, Ribot J, Cinti S, Palou A. 2000. Opposite effects of feeding a vitamin A-deficient diet and retinoic acid treatment on brown adipose tissue uncoupling protein 1 (UCP1), UCP2 and leptin expression. *J Endocrinol* 166: 511-517.
65. Portillo MP, Serra F, Simon E, del Barrio AS, Palou A. 1998. Energy restriction with high-fat diet enriched with coconut oil gives higher UCP1 and lower white fat in rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22: 974-979.
66. Rodriguez VM, Portillo MP, Pico C, Macarulla MT, Palou A. 2002. Olive oil feeding up-regulates uncoupling protein genes in rat brown adipose tissue and skeletal muscle. *Am J Clin Nutr* 75: 213-220.
67. Lee MS, Lee HJ, Lee HS, Kim Y. 2006. L-Carnitine stimulates lipolysis via induction of the lipolytic gene expression and suppression in 3T3-L1 adipocytes. *J Med Food* 9: 468-473.
68. Alesci S, De Martino MU, Mirani M, Benvenega S, Trimarchi F, Kino T, Chrousos GP. 2003. L-carnitine: a nutritional modulator of glucocorticoid receptor functions. *FASEB* 17: 1553-1555.
69. Ibrahim WH, Bailey N, Sunvold GD, Bruckner GG. 2003. Effects of carnitine and taurine on fatty acid metabolism and lipid accumulation in the liver of cats during weight gain and weight loss. *Am J Vet Res* 64: 1265-1277.
70. Barnett C, Costill DL, Vukovich MD. 1994. Effect of L-carnitine supplementation on muscle and blood carnitine content and lactate accumulation during high intensity sprint cycling. *Int J Sport Nutr* 4: 280-288.
71. Karlic H, Lohninger A. 2004. Supplementation of L-carnitine in athletes: does it make sense? *Nutrition* 20: 709-715.
72. Peters JM, Park Y, Gonazalez FJ, Pariza MW. 2001. Influence of conjugated linoleic acid on body composition and target gene expression in peroxisome proliferator-activated receptor α -null mice. *Biochem Biophys Acta* 1553: 233-242.
73. Wang YW, Jones PJH. 2004. Conjugated linoleic acid and obesity control: efficacy and mechanisms. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28: 941-955.
74. Ha JH, Ahn IS, Byun JM, Do HK, Jung SY, Jeong JH, Wakle KWJ, Park KY, Do MS. 2003. Effects of conjugated linoleic acid on adipocytes secreted proteins in vitro. *J Food Sci Nutr* 8: 253-259.
75. West DB, Delany JP, Camet PM, Blohm F, Truett AA, Scimeca J. 1998. Effects of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the mouse. *Am J Physiol* 275: 667-672.
76. Metz JA, Karanja N, Torok J, McCarron DA. 1988. Modification of total body fat in spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats by dietary calcium and sodium. *Am J Hypertens* 1: 58-60.
77. Bursley RG, Sharkey T, Miller GD. 1989. High calcium intake lowers weight in lean and fatty Zucker rats. *FASEB J* 3: A265.
78. Zemel M. 2003. Role of dietary calcium and dairy products in modulating adiposity. *Lipids* 38: 139-146.
79. Zemel M. 2003. Dietary calcium and dairy products accelerate weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Am J Clin Nutr* 75: 3425-3435.
80. Teegarden D. 2003. Calcium intake and reduction in weight or fat mass. *J Nutr* 133: 249-251.
81. Zemel M. 2003. Mechanisms of dairy modulation of adiposity. *J Nutr* 133: 252-256.
82. Kovacs EM, Mela DJ. 2006. Metabolically active functional food ingredients for weight control. *Obes Rev* 7: 59-78.
83. Preuss HG, DiFerdinando D, Bagchi M, Bagchi D. 2002. Citrus aurantium as a thermogenic, weight-reduction replacement for ephedra: an overview. *J Med* 33: 247-264.
84. Shin JH, Lee SJ, Sung NJ. 2002. Effects of *Zingiber mioga*, *Zingiber mioga* root and *Zingiber officinale* on the lipid concentration in hyperlipidemic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 31: 679-684.
85. Kang SA, Jang KH, Park SK, Lim JP, Jeon H, Cui X, Leem KH. 2003. Effects of herbal composition on obese rats fed high fat diet. *Kor J Herbology* 18: 59-64.
86. Moon GA, Choi SM, Kim SH, Kim SS, Kang JY, Yoon YS. 2003. Human and animal study on the natural food for obesity and metabolic syndrome risk factors. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 32: 1394-1400.
87. Kobayashi Y, Nakano Y, Kizaki M, Hoshikuma K, Yokoo Y, Kamiya T. 2001. Capsaicin-like anti-obese activities of evodiamine from fruits of *Evodia rutaecarpa*, a vanilloid receptor agonist. *Planta Med* 67: 628-633.

(2007년 1월 3일 접수; 2007년 3월 27일 채택)