

## 단기간 절식 및 반복적 절식과 재식이에 따른 식욕조절호르몬과 아디포넥틴 활성의 변화

김기훈<sup>1</sup> · 김현국<sup>2S</sup>

경북대학교 레저스포츠학과,<sup>1</sup> 대구대학교 체육학과<sup>2</sup>

### The Effect of Food Restriction on Appetite Regulating Hormones and Adiponectin Activity

Kim, Ki Hoon<sup>1</sup> · Kim, Hyun Kook<sup>2S</sup>

<sup>1</sup>Department of Leisure Sports, Kyunpook National University, Sangju 742-711, Korea

<sup>2</sup>Department of Physical Education, Daegu University, Gyongsan 712-714 Korea

#### ABSTRACT

We investigated the effects of short-term food restriction and repeated fasting and refeeding on appetite regulating hormones and adiponectin activity in rats. To investigate the acute and chronic effects of food restriction *in vivo*, Sprague-Dawley rats were divided into a control group (CON), a 1 day fasting group, a 2 days fasting group, a 3 days fasting group, a fasting and refeeding for 1 week group and a fasting and refeeding for 2 weeks group. Blood glucose, triglyceride and total cholesterol decreased in all fasting groups compared to those in the CON group. Free fatty acid of all fasting groups was higher than those in the CON, and were lowest in the three cycle fasting and refeeding group. Blood insulin following short-term food restriction was lower than that in the CON. Blood ghrelin increased significantly ( $p < 0.01$ ) following the short-term food restriction. However, blood ghrelin in the repeated fasting and refeeding groups decreased significantly ( $p < 0.01$ ) compared to that in the CON and short-term food restriction group. In contrast, blood leptin decreased significantly ( $p < 0.01$ ) in the short term food restriction group and the three cycle of fasting and refeeding group but increased in the six cycle of fasting and refeeding group. No significant differences in adiponectin contents were observed in the short-term food restriction group. But, adiponectin increased significantly ( $p < 0.01$ ) following the fasting and refeeding cycles. Blood adiponectin and blood leptin levels were showed positively correlated ( $r^2 = 0.469$ ) when all samples were analysed together. (Korean J Nutr 2012; 45(1): 5 ~ 11)

**KEY WORDS:** adiponectin, food restriction, repeated fasting and refeeding.

## 서 론

인체의 반응은 에너지 섭취량에 따라 항상성을 유지하기 위해 대사적 균형을 유지하게 되는데, 특이적으로 극단적 음식물의 섭취 제한과 같은 절식상황에서는 체내의 칼로리 소비를 최소화하여 본능적으로 에너지를 보존하게 되며 이와 반대로 고지방식이의 섭취와 같이 과도한 칼로리 섭취시에는 체내 에너지 소비를 증가시키고 식욕을 억제하는 반응을 나타내게 된다.<sup>1)</sup> 그러나 장단기적으로 이와 같은 에너지섭취의 과잉상태가 지

속되거나 불규칙적인 절식과 재식이 반복될 경우 체중이 극도로 증가하는 웨이트사이클링 (weight cycling)을 초래하게 된다.<sup>2)</sup> 특히, 감량과 감식을 통하여 비만을 해소하려는 비만인들의 상당수는 이러한 현상으로 인해 이전보다 체중이 더 증가되는 악순환을 거듭하게 되는데, 이는 식이조절 이후의 기초대사량 (basal metabolic rate, BMR)과 식후 열발생 (thermic effect of food)에 대한 보상기전이 과도하게 적용되기 때문이며, 식욕을 증가시키거나 억제시키는데 관련된 식욕관련호르몬의 균형이 맞지 않는데 기인한다고 알려져 있다.<sup>3,4)</sup>

일반적으로 과도한 식욕은 무분별한 음식물 섭취로 이어져 결국 비만으로 이어지게 되는데 최근 들어 식욕을 통한 에너지 대사에 영향을 미치는 인자로 렙틴 (leptin)과 그렐린 (ghrelin)과 같은 식욕조절 호르몬에 대한 관심이 고조되고 있다. 현재까지 밝혀진 이들 호르몬들의 식욕조절기전은 렙틴의 경우 지

접수일: 2011년 10월 31일 / 수정일: 2011년 12월 23일

채택일: 2011년 12월 26일

<sup>S</sup>To whom correspondence should be addressed.

E-mail: kimhk730@naver.com

방세포에서 주로 생산되고 혈액으로 분비되는 호르몬으로 시상하부에서 작용하여 식욕을 촉진시키는 신경펩타이드인 neuropeptide Y (NPY)의 생성과 분비를 억제하여 음식물 섭취를 감소시키고 에너지 소모를 증가시켜 체지방량을 조절한다고 알려져 있으며, 그렐린은 위 점막세포에서 분비되어 음식섭취와 체내 영양분 상태에 대한 신호를 시상하부에 전달하는 역할을 하는 것으로 NPY와 Agouti related peptide (AgRP)의 생산을 증가시켜 식욕을 상승시킨다고 알려져 있다.<sup>56)</sup> 따라서 이러한 식욕조절 호르몬들의 생성과 분비율이 체내 체지방량과 높은 상관관계를 가지고 있다는 점에 주목할 필요가 있다. 이는 그동안 단순히 체내 잉여에너지의 저장소로 알려졌던 지방조직의 생리학적인 역할과 조절기전이 비만 예방의 주요한 요인이 될 수 있음을 시사한다.

한편, 최근에 지방세포에서 다양한 사이토카인 (cytokine)들이 분비됨으로써 인슐린 저항성, 지질과 탄수화물의 대사, 면역기능, 염증반응, 혈관벽의 기능과 형태, 혈압유지 및 생식기능에 이르기까지 매우 다양한 기능을 수행하는 내분비기관의 역할을 한다는 사실들이 밝혀지게 되었다.<sup>7-9)</sup> 이처럼 지방세포에서 분비되는 다양한 사이토카인들을 아디포사이토카인 (adipocytokine)이라 명명하고 각각의 대사적 기능에 주목하고 있다. 그 중에서도 아디포넥틴은 혈당과 혈중 지질을 조절하여 인슐린 감수성을 증가시키고 혈관 내피세포에 대해 항염증작용을 함으로써 비만과 같은 대사성 질환에 깊은 관여를 하는 것으로 알려지고 있다.<sup>10)</sup>

앞서 설명한 바와 같이 이들 식욕관련 호르몬과 대사관련 아디포사이트들의 상호 유기적 작용은 비만과 관련하여 영양소-신호전달체계를 이해하는 중요한 연구분야라 할 수 있다. 그러나 아직까지 이와 관련해서 진행된 선행연구들은 주로 식욕조절호르몬에 관한 단편적 연구에 그치고 있거나 지방대사 관련 아디포사이트들의 상호작용에 대한 연구들로 제한되어 있어 이들간의 상호연관성이나 유기적 작용에 대해 이해하기에는 어려움이 있다. 특히, 금식 혹은 절식 등의 식이제한 상태에서의 호르몬 변화와 관련된 대사기전에 대한 연구는 아직 미흡한 실정으므로 본 연구에서는 단시간의 절식과 반복적 절식 및 재식이에 따른 관련 요인들의 변화양상을 확인하고 이들 요인들간의 상관성을 알아보기 위하여 실험동물을 대상으로 혈액생화학적인 변화와 식욕조절 호르몬과 아디포넥틴과의 상호관련성을 살펴보고자 하였다.

## 연구 방법

### 실험동물 및 프로토콜

본 연구의 실험동물로는 5주령의 체중 150~200 g 내외의

Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐 42마리를 사용하였다. 사육실 환경조건은 온도  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ , 상대습도  $50 \pm 10\%$ , 소음 60 db 이하, 조명 200 Lux, 조명시간 12시간 명암주기 등의 환경 범위 내에서 실험하였다.

실험은 크게 일시적 절식과 반복적 절식에 의한 두 가지 측면의 해당 요인들에 변화양상을 살펴보고자 하였다. 즉, 일시적 절식에 따른 변화를 살펴보기 위해 실험동물을 정상군 (control; CON, n = 7)을 포함하여 24시간 (fasting for 1 day; F1D, n = 7)과 48시간 (fasting for 2 days; F2D, n = 7) 그리고 72시간 동안 절식한 군 (fasting for 3 days; F3D, n = 7)으로 구분하였으며, 반복적 절식 및 재식이에 따른 변화를 살펴보기 위해서는 절식횟수에 따른 추이를 살펴보고자 1주일간 (절식 4회)의 반복적으로 절식과 재식이를 통제한 군 (fasting & re-feeding for 1 week; FR1W, n = 7)과 2주일간 (절식 8회)의 동일한 통제를 제안한 실험군 (fasting & refeeding for 2 weeks; FR2W, n = 7)으로 나누어 실험에 임하였다.

### 시료의 채취 및 분석

모든 실험동물의 희생시기는 최종 FR2W의 희생일에 맞춰 진행되도록 조절하였다. 즉, FR1W군은 FR2W의 희생 1주일 전 절식과 재식이가 시작되었으며, F3D는 72시간 전, F2D군은 48시간 전 그리고 F1D군은 24시간 전에 절식하였다. 실험동물의 희생은 xylazine hydrochloride 10 mg/kg (Rumpun®, Bayer Korea, Korea)와 tiletamin/zolazepam 20 mg/kg (Zoletil®, Virbac Laboratories, Carros, France)을 복강내 병용 주사하여 마취한 다음 복대동맥에서 채혈하면서 희생시켰다. 채취된 혈액은 즉시  $4^\circ\text{C}$ 에서 3,000 rpm으로 20분간 원심분리하여 혈장을 취해 분석 전까지  $-80^\circ\text{C}$ 에 냉동보관하였다. 혈당, 중성지방, 콜레스테롤, 유리지방산의 분석은 효소법을 이용한 kit (Sigma Chemical Co, MO, USA)를 사용하였으며, 인슐린 농도는 ELISA 분석용 kit (Mercodia AB, Uppsala, Sweden)로 측정하였다. 또한 혈장 아디포넥틴은 adiponectin ELISA 분석용 kit (B-Bridge International, Inc. CA, USA)와 혈장 렙틴과 그렐린의 분석은 ELISA 분석용 kit (Phenix Pharmaceuticals, Inc. CA, USA)를 사용하여 분석하였다.

### 통계처리

통계처리는 SPSS 10.0을 이용하여 각 그룹별 측정항목의 결과에 대한 평균 및 표준편차를 산출하고, 실험결과의 유의성 분석을 위하여 일원변량분석 (one-way repeated ANOVA)을 실시하였다. 사후검정은 Turkey법을 사용하였으며, 통계학적 유의수준은 5%로 하였다.

## 결 과

### 혈액생화학적 변화

#### 혈장 글루코스의 변화

본 실험에서 혈장 글루코스의 농도 (mg/dL)는 정상대조군에서 120.55 ± 14.71로 나타난 반면 단기간 절식군인 F1D군에서는 64.78 ± 8.17로 나타나 약 46%의 유의한 감소를 보여주었으며 F2D군과 F3D군에서도 각각 60.06 ± 3.75과 69.46 ± 10.27로 나타나 F1D군과 유사한 결과를 나타냈다 (p < 0.01). 또한, 1주일간의 반복적인 절식 (절식 4회)과 재식이군인 FR1W군과 2주일간의 반복적인 절식 (절식 8회)과 재식이군인 FR2W군에서도 각각 61.59 ± 8.34와 65.19 ± 9.91로 나타나 정상대조군에 비해 유의하게 감소양상을 보여주었다 (p < 0.01).

#### 혈장 중성지방의 변화

혈장 중성지방의 농도 (mg/dL)는 정상대조군이 91.93 ± 11.65로 나타난 반면, F1D군, F2D군 그리고 F3D에서는 각각 53.15 ± 8.28, 45.39 ± 8.20 그리고 31.81 ± 6.15로 나타나 현저한 감소를 보였으며 (p < 0.01). 특히, F3D군은 F1D군에 비해 약 39%의 유의한 감소를 보였다 (p < 0.05). 또한 FR1W군에서는 32.84 ± 8.20로 나타나 정상대조군과 F1D군에 비해 유의하게 감소하였으며, FR2W에서도 24.02 ± 6.01로 나타나 정상대조군과 F1D군 그리고 F2D군에 비해서도 통계적으로 유의한 감소를 나타냈다 (p < 0.05).

#### 혈장 총 콜레스테롤의 변화

혈장 총 콜레스테롤의 농도 (mg/dL)의 변화에서 정상대조군은 90.37 ± 8.50로 F1D군, F2D군은 각각 81.26 ± 8.03과 78.25 ± 10.02로 나타나 정상대조군에 비해 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다. 그러나 F3D군에서는 65.34 ± 3.51로 나타나 정상대조군에 비해 약 28%의 감소를 보여주었다 (p < 0.05). 또

한 FR1W군과 FR2W군에서 각각 48.88 ± 5.73와 45.48 ± 3.41으로 나타나 다른 군들에 비해 통계적으로 낮은 수치를 보여주었다 (p < 0.05).

#### 혈장 유리지방산의 변화

혈장 유리지방산의 농도 (μEq/L)는 정상대조군에서 154.26 ± 22.46으로 F1D군, F2D군 그리고 F3D군에서 각각 451.00 ± 78.03, 420.01 ± 27.21 그리고 459.92 ± 72.42로 나타나 정상대조군에 비해 두 배 이상의 증가를 보여주었다 (p < 0.01). FR1W군의 경우 313.52 ± 67.18로 나타나 정상대조군에 비해 증가하였으나 단기간 절식군들에 비해서는 감소된 것으로 나타났다 (p < 0.05). 또한, FR2W군은 423.89 ± 40.02로 나타나 정상대조군과 FR1W군에 대해서만 유의하게 높게 나타났다 (p < 0.05).

#### 혈장 인슐린의 변화

혈장 인슐린의 농도 (μU/mL)는 정상대조군의 45.42 ± 12.25에 비해 F1D군, F2D군 그리고 F3D군에서 각각 22.73 ± 8.01, 15.77 ± 4.30 그리고 17.79 ± 2.16으로 나타나 현저한 감소를 나타내었다 (p < 0.01). 또한, FR1W군에서도 27.25 ± 7.56으로 나타나 정상대조군에 비해서는 현저히 낮은 수치를 나타내었으며 (p < 0.01), 단기간 절식군들에 대해서는 F2D군에 대해서만 통계학적 유의차를 보였다 (p < 0.05). 또한 FR2W군의 경우는 35.40 ± 8.58로 나타나 단기간 절식군들 (F1D, F2D, F3D)에 대해서만 유의하게 높은 수치를 보였으며 (p < 0.05), 정상대조군과 FR1W군에 대해서는 통계학적 유의차가 없었다 (Table 1).

#### 식욕조절 호르몬의 변화

#### 혈장 그렐린의 변화

혈장 그렐린의 농도 (μU/mL)는 정상대조군에서 3.49 ± 0.40로 나타난 반면, 단기간 절식군들이 F1D와 F2D군 그리고 F3D군에서 각각 4.44 ± 0.19와 4.83 ± 0.23 그리고 4.37 ± 0.40로

**Table 1.** Change of plasma concentration in the experimental groups

	Glucose (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)	Total cholesterol (mg/dL)	FFA (μEq/L)	Insulin (μU/mL)
CON	120.57 ± 14.71	91.93 ± 11.65	90.37 ± 8.50	154.26 ± 22.46	45.42 ± 12.25
F1D	64.78 ± 8.17 <sup>a</sup>	53.15 ± 8.28 <sup>a</sup>	81.26 ± 8.43	451.00 ± 78.03 <sup>a</sup>	22.73 ± 8.01 <sup>a</sup>
F2D	60.06 ± 3.75 <sup>a</sup>	45.39 ± 8.20 <sup>a</sup>	78.25 ± 10.02	420.01 ± 27.21 <sup>a</sup>	15.77 ± 4.30 <sup>a</sup>
F3D	69.46 ± 10.27 <sup>a</sup>	31.81 ± 6.15 <sup>ab</sup>	65.34 ± 3.51 <sup>a</sup>	459.92 ± 72.42 <sup>a</sup>	17.79 ± 2.16 <sup>a</sup>
FR1W	61.59 ± 8.31 <sup>a</sup>	32.84 ± 8.20 <sup>ab</sup>	48.88 ± 5.73 <sup>abcc</sup>	313.52 ± 67.18 <sup>abcc</sup>	27.25 ± 7.56 <sup>ac</sup>
FR2W	65.19 ± 9.91 <sup>a</sup>	24.02 ± 6.01 <sup>abc</sup>	45.48 ± 3.41 <sup>abcc</sup>	423.89 ± 40.02 <sup>ae</sup>	35.40 ± 8.58 <sup>bcd</sup>
F	32.013	70.136	71.170	35.017	15.746
p	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

Values are mean ± S.D.

a) p < 0.05 vs. CON b) p < 0.05 vs. F1D c) p < 0.05 vs. F2D d) p < 0.05 vs. F3D e) p < 0.05 vs. FR1W

CON: control, F1D: fasting for 1 day, F2D: fasting for 2 days, F3D: fasting for 2 days, FR1W: fasting and re-feeding for 1 week, FR2W: fasting and re-feeding for 2 weeks

나타나 정상군에 비해 유의하게 증가하였으며 ( $p < 0.05$ ), 반복적 절식 및 재식이군인 FR1W군과 FR2W군에서는 각각  $9.37 \pm 0.63$ 과  $7.50 \pm 0.98$ 로 나타나 정상군 및 단기적 절식군 (F1D군, F2D군, F3D군)들에 비해 통계학적으로 유의한 증가를 보였다 ( $p < 0.01$ ). 또한 FR2W군의 경우에는 FR1W군에 비해 유의한 감소를 보였다 ( $p < 0.05$ ).

**혈장 렙틴의 변화**

혈장 렙틴의 농도 ( $\mu\text{U/mL}$ )는 정상군대조군에서  $7.43 \pm 1.53$ 로 나타난 반면, F1D군과 F2D군 그리고 F3D군에서 각각  $1.88 \pm 0.62$ 과  $0.54 \pm 0.37$ , 그리고  $0.43 \pm 0.15$ 로 나타나 정상대조군과 비해 현저히 낮은 수치를 보여주었다 ( $p < 0.01$ ). 또한 FR1W군에서도 역시  $0.53 \pm 0.13$ 로 나타나 단기적 절식군들과는 유의한 차이가 없었으나, 정상대조군의 비교에서는 통계학적으로 유의하게 낮은 값을 보여주었다 ( $p < 0.01$ ). 한편, FR2W군의 경우에는  $1.21 \pm 0.22$ 로 나타나 FR2W군에 비해 유의하게 증가하였으나 ( $p < 0.05$ ), 정상대조군과 F1D군에 비해서 유의하게 낮게 나타났으며 F2D과 F3D군에 비해서는 유의하게 높게 나타났다 ( $p < 0.05$ ).

**혈장 아디포넥틴의 변화**

혈장 아디포넥틴의 농도 (U/mL)는 정상대조군에서  $10.95 \pm 1.93$ 으로 나타났으며, 단기적 절식군들인 F1D군과 F2D군 그리고 F3D군에서 각각  $11.6 \pm 3.66$ 과  $10.25 \pm 1.43$  그리고  $12.12 \pm 2.54$ 로 나타나 군간의 유의성은 없었다. 그러나 반복적 절식 및 재식이군인 FR1W군과 FR2W군에서는 각각  $18.42 \pm 2.81$ 과  $19.20 \pm 5.24$ 로 나타나 정상대조군과 단기적 절식군에 비해 모두 유의하게 증가한 것으로 나타났다 ( $p < 0.05$ )(Table 2).

**혈장 아디포넥틴과 식욕조절 호르몬과의 상관관계**

**혈장 아디포넥틴과 렙틴과의 상관관계 분석**

혈장 아디포넥틴과 렙틴의 상관관계 분석결과는 상호간 반

비례관계 ( $r^2 = 0.0464$ )를 나타내고 있지만 통계학적 상관성은 없는 수준이었다 (Fig. 1).

**혈장 아디포넥틴과 그렐린과의 상관관계 분석**

혈장 아디포넥틴과 그렐린의 상관관계 분석결과는 상호간 유의성 있는 비례관계 ( $r^2 = 0.5049$ )를 나타내었다 ( $p < 0.05$ ). 즉, 혈장 아디포넥틴이 증가 할수록 그렐린도 증가하는 것으로 나타났다 (Fig. 2).

**고 찰**

비만은 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 관상동맥질환 등의 발생을 증가시키고, 특히 심혈관계 질환의 독립적인 위험인자는 물론 인슐린 저항성과 관련된 제2형 당뇨 및 대사증후군을 증가시키는 중심적 요소이다.<sup>11)</sup> 과거에는 지방세포가 단순히 과잉된 에너지 축적에 관여하는 저장조직만으로 여겨졌으나, 최근에는 렙틴이나 각종 아디포카인을 분비하는 내분비 기관으로 인식되고 있으며, 에너지 대사의 조절과 항상성 유지에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 특히 이들 아디포카인들은 피하지방보다 내장지방에서 더욱 활동적으로 생산되고 비만의 치료 및 개선에 있어서 체지방 감소와 아디포카인의 변화는 직접적인 관련성이 있다고 보고되어져 있다.<sup>12)</sup>

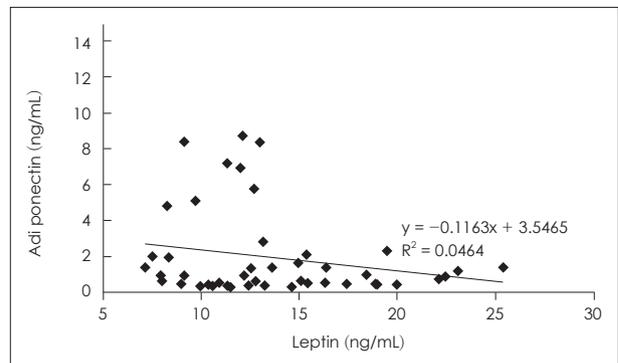


Fig. 1. Correlation of the adiponectin and leptin.

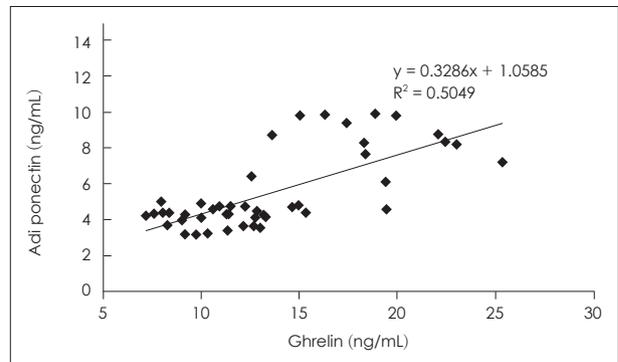


Fig. 2. Correlation of the adiponectin and the ghrelin.

Table 2. Change of appetite control hormone concentration in the experimental groups

	Ghrelin ( $\mu\text{U/mL}$ )	Leptin ( $\mu\text{U/mL}$ )	Adiponectin (U/mL)
CON	$3.49 \pm 0.40$	$7.43 \pm 1.53$	$10.95 \pm 1.93$
F1D	$4.44 \pm 0.19^a$	$1.88 \pm 0.62^a$	$11.62 \pm 3.66$
F2D	$4.83 \pm 0.23^a$	$0.54 \pm 0.37^{ab}$	$10.25 \pm 1.43$
F3D	$4.37 \pm 0.40^a$	$0.43 \pm 0.15^{ab}$	$12.12 \pm 2.54$
FR1W	$9.37 \pm 0.63^{abcd}$	$0.53 \pm 0.13^{ab}$	$18.42 \pm 2.81^{abcd}$
FR2W	$7.50 \pm 0.98^{abcde}$	$1.21 \pm 0.22^{abcde}$	$19.20 \pm 5.24^{abcd}$
F	8.847	101.344	15.746
p	0.001	0.001	0.001

Values are mean  $\pm$  S.D.

a)  $p < 0.05$  vs. CON b)  $p < 0.05$  vs. F1D c)  $p < 0.05$  vs. F2D d)  $p < 0.05$  vs. F3D e)  $p < 0.05$  vs. FR1W

본 연구의 결과를 살펴보면 혈액생화학적 분석 중 혈당과 중성지방 그리고 인슐린의 농도는 단기간 절식을 통해 정상대조군 보다 유의하게 감소한다는 사실을 확인하였는데, 이는 식이 섭취의 중단이 지속됨에 따라 긴급에너지원인 혈당은 물론이고 지방 또한 생체기능의 유지에 필요한 에너지원으로 사용됨을 의미하는 것이다. 이는 절식으로 인한 혈당저하로 인해 에너지 고갈상황이 지속됨에 따라 지방조직에서 지방분해의 활성이 높아져 혈중 유리지방산의 농도가 상승된 결과로 추측할 수 있다. 또한, FR1W와 FR2W의 경우 혈장 인슐린 농도가 다소 상승하였는데 이는 절식에 따른 글루코스 항상성 조절 피드백의 한 부분으로서 고갈된 포도당을 보충하기 위해 간 및 근육에서의 저장 글리코겐의 이용 증가와 더불어 지방조직에서의 에너지 동원을 증가가 유기적으로 이루어지고 있음을 의미한다. 그러나 본 연구에서는 간 및 근육조직에서의 글리코겐 농도나 지방조직에서의 지방합성 및 분해 효소를 직접적으로 측정하지 않았기 때문에 이들의 상호관련성을 명확히 단정지을 수는 없었으나 본 연구진에 의해 수행되었던 선행연구에서 지방축적의 중요한 조절인자인 LPL (lipoprotein lipase)의 활성이 식사제한 후 재식을 할 때 에너지의 과잉 섭취로 인해 LPL 활성이 증가하게 되고 이러한 LPL의 활성으로 인해 지방대사에 관여하여 과잉의 에너지를 지방조직에 중성지방의 형태로 저장되는 과정에서 유리지방산의 농도가 일시적으로 상승되었던 것으로 볼 때 이러한 이론을 뒷받침한다 하겠다.<sup>13-15)</sup>

한편, 렙틴은 지방세포에서 비만유전자의 발현과 조절에 의해 생성 및 분비되어 뇌의 시상하부 (hypothalamus)의 포만중추 (satiety center)에서 식욕을 조절한다고 알려져 있으며, 혈액내의 렙틴 농도는 체지방량에 비례하여 증가하고, 뇌척수액에서의 렙틴 농도 역시 체지방량이 증가하면 따라서 증가한다고 보고되고 있다.<sup>16)</sup> 따라서 동물실험에서 발열반응 (thermogenesis)과 활동량을 증가시키면 섭취량을 감소되고 에너지 소비량을 증가시킴으로써 체지방을 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>17)</sup> 또한 아디포사이트카인 중에서 아디포넥틴 (adiponectin)은 주로 지방세포에서 분비되는 30-kDa의 단백질로<sup>18)</sup> 비만 및 인슐린 저항성이 있는 개체에서 혈중 농도가 감소한다고 보고되고 있다.<sup>19)</sup> 또한 인슐린감수성, 항염증 및 항동맥경화등과 관련된 혈장단백질로 아디포카인이나 아디포넥틴 mRNA에서 발현 양상과는 반대로 체내 분비가 비만인 및 당뇨 쥐의 비만조직에서 감소된다고 알려져 있는데, 체중감량으로 인해 체중이 감소할 경우에는 다시 정상수준으로 되돌아간다고 보고되어지고 있으며,<sup>11,20,21)</sup> 또 다른 연구에서는 비만환자에서 식이 칼로리를 제한하거나 체중이 감소할 경우나 또는 추위에 노출되어 열 발생이 증가할 경우 아디포넥틴의 발현은 증가되고, 인슐린 저항성이 있는 사람에서 아디포넥틴의 농도는 감

소되어 있지만 인슐린 저항성이 개선되면 아디포넥틴은 체내에서 증가하는 것으로 보고되고 있다.<sup>22-25)</sup>

한편, 위에서 분비되는 식욕조절 호르몬인 그렐린은 렙틴과 역관계에 있다고 알려져 있는데 뇌하수체 전엽에서 직접적인 활동에 의해 단기간 식욕조절에 관여함으로써 음식물의 섭취나 에너지대사 등과 같은 생리적 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>6,26)</sup> 또한 최근에는 그렐린이 성장호르몬의 분비조절에도 관여하는 것으로 알려지면서 렙틴과 더불어 체중조절에 관여하는 대표적인 식욕조절 호르몬으로 주목받고 있다.<sup>27-29)</sup>

본 연구에서 단기간 절식을 실시한 실험군의 경우 절식이 지속됨에 따라 혈장 렙틴은 현저하게 감소 ( $p < 0.01$ )하는 경향을 보인 반면, 그렐린의 농도는 절식 1일째에 정상대조군에 비해 증가하는 경향을 보였으며 2일째부터 통계학적으로 유의하게 증가되었다 ( $p < 0.05$ ). 이는 절식과정을 통해 실험동물의 식욕이 증가하여 그렐린의 농도의 상승을 유발하고, 렙틴의 분비가 억제된 것으로 생각되어진다. 이는 절식을 통해 증가된 그렐린이 시상하부에서 식욕을 촉진시키는 신경펩타이드인 neuropeptide Y (NPY)와 Agouti related peptide (AgRP)의 작용을 증가시켜 렙틴의 분비를 억제시키는 역할을 한 것으로 선행연구<sup>30,31)</sup>에서 렙틴과 그렐린은 역관계에 놓여있다고 알려진 바와 같이 본 연구에서 일치하는 경향을 나타냈다. 그러나 아디포넥틴의 경우 단기간 절식을 실시한 실험군사이에서는 유의한 차이를 확인할 수가 없었다. 이는 Kraemer와 Castracane<sup>32)</sup>의 연구에서 렙틴의 경우 절식군과 이후 재식을 시행한 군에서 모두 정상대조군에 비해 유의한 감소를 나타냈으나, 아디포넥틴의 수준은 주령 및 절식여부와 관련하여 유의할 만한 차이를 발견하지 못하였다고 보고한 결과와 일치하며, 절식시 지방조직에서 렙틴과 아디포넥틴 mRNA의 발현이 모두 감소함에도 불구하고 혈장 렙틴과는 달리 혈장 아디포넥틴은 변화가 없었다는 보고<sup>33)</sup>와도 유사한 결과이다. 또한 본 연구에서는 반복적 절식과 재식이군의 경우 혈장 렙틴이 정상대조군 보다 유의하게 감소하였고, 4회의 절식과 재식을 시행한 FR1W군과 총 8회의 절식과 재식을 반복한 FR2W군에서 절식과 재식의 시행시간 경과에 비례하여 유의하게 높게 나타났다. 그러나 혈장 아디포넥틴은 이와 상반되게 FR1W군과 FR2W군에서 모두 정상대조군과 단기간 절식군들에 비해 유의하게 증가하였다. 이는 절식과 재식의 주기적인 반복에 의해 실험동물들의 식욕조절 호르몬에 대한 생체 적응기전이 작용했을 것으로 생각되어지는데, 일반적으로 혈장 아디포넥틴이 체내 지방량 등과 체중에 반비례하여 감소한다고 알려진 것<sup>8,34)</sup>처럼 본 연구에서도 연구결과를 제시하고 있지는 않지만 반복적 절식과 금식을 통해 실험동물들의 체중 및 체지방이 다소 감소하였고 이와 상반되어 혈장 아디포넥틴이 증가한 것으로 사료된다. 그러

나 장기간의 지속적인 체중감소에 따른 혈장 아디포넥틴의 변화를 제시한 과거 선행연구와 달리 본 연구에서 적용된 단기간의 절식과 재식이의 반복적용은 단순한 체지방량의 증감여부와 무관하게 섭취식이의 영양소 상태<sup>6)</sup>나 성별 및 연령 그리고 다양한 유전적 특성에 따라 다소 차이를 보였을 것으로 생각되어진다.<sup>35,36)</sup> 따라서 추후 이와 관련하여 연구방법의 다양한 접근을 통해 이를 규명하는 과정이 요구되어진다.

한편, 혈장 아디포넥틴과 렙틴 및 그렐린과의 상관관계를 분석한 결과 혈장 아디포넥틴과 렙틴은 통계학적으로 유의한 차이나 상관성은 발견할 수 없었으나 다소의 반비례관계 ( $r^2 = 0.0464$ )가 있었고 그렐린의 경우 혈장 아디포넥틴과 통계적으로 유의한 비례관계 ( $r^2 = 0.5049$ )에 있었다. 이는 혈장 아디포넥틴이 증가할 경우 식욕조절 호르몬의 주요한 역할을 담당하는 렙틴과 그렐린 중 그렐린이 더욱 민감하게 아디포넥틴과 반응함을 보였다는 것을 의미한다. 따라서 단기간의 절식 및 1~2주간의 반복적 절식과 재식이과정에서 아디포사이트카인 중 아디포넥틴은 각각 식욕을 증진하고 억제하는 호르몬으로 잘 알려진 그렐린과 렙틴의 비례 및 반비례관계를 가지는 조절기전이 있음을 알 수 있었다.

## 요약 및 결론

본 연구에서는 단기간의 절식과 반복적 절식 및 재식에 따른 관련 요인들의 변화양상을 확인하고 상호간의 상관성을 알아보기 위하여 실험동물 (SD계 수컷 흰쥐)을 사용하여 정상대조군 (CON), 24시간 절식군 (F1D), 48시간 절식군 (F2D), 72시간 절식군 (F3D), 절식 (4회) 및 재식이군 (FR1W) 그리고 절식 (8회) 및 재식이군 (FR2W)으로 각각 7마리씩 총 42마리로 혈액생화학적인 변화, 식욕조절 호르몬 및 아디포넥틴과의 상호관련성을 살펴보았다. 그 결과 다음과 같은 결론을 내렸다.

1) 혈장 글루코스, 중성지방, 총 콜레스테롤 및 인슐린은 정상대조군에 비해 모든 절식군에서 낮게 나타났으며 F3D, FR1W, FR2W군에서는 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다 ( $p < 0.05$ ). 유리지방산 농도는 정상대조군에 비해 F1D, F2D, F3D군에서 유의하게 높게 나타났으며 ( $p < 0.05$ ), FR1W의 경우 정상대조군에 비해 증가하였으나 F1D, F2D, F3D군에 비해서는 감소한 것으로 나타났다. FR2W군은 정상대조군과 FR1W군에 대해서만 유의차 ( $p < 0.05$ )를 보였다.

2) 식욕관련 호르몬에 대한 변화에서는 혈장 그렐린은 농도는 FR1W군과 FR2W군은 정상대조군을 비롯하여 다른 모든 군에 비해 통계적으로 유의하게 높게 나타났다 ( $p < 0.05$ ). 혈장 렙틴의 농도는 정상대조군에 비해 다른 모든 군에서 통계적으로 유의하게 낮게 ( $p < 0.05$ ) 나타났으며, F2D, F3D, FR1W

군은 F1D군과 비교에서 유의하게 낮게 나타났다 ( $p < 0.05$ ). 혈장아디포넥틴의 변화에서는 정상대조군에서 F1D, F2D, F3D군과 유의차는 나타나지 않았으며, FR1W군과 FR2W군에서 정상대조군과 단기간 절식군에 대해서 모두 유의하게 높게 나타났다 ( $p < 0.05$ ).

3) 혈장 아디포넥틴과 식욕조절 호르몬과의 상관관계 분석에서는 혈장 아디포넥틴과 렙틴과는 상호간 반비례관계를 나타내고 있지만 통계적 유의수준은 나타나지 않았다. 혈장 아디포넥틴과 그렐린의 상관관계는 통계적으로 유의성 있는 비례관계를 나타내었다 ( $p < 0.05$ ).

결론적으로 식이량의 조절을 통한 체중감량프로그램에서 공통적으로 아디포넥틴의 변화가 중요한 매개변수가 될 수 있다는 사실을 확인할 수 있었으며, 보다 장기간에 걸친 섭취 열량 및 식이량의 변화에 따른 아디포넥틴의 변화양상에 대한 연구를 통하여 실험적 또는 임상적으로 아디포넥틴의 조절을 통한 체지방의 개선 및 체중조절의 기전을 규명할 수 있을 것으로 사료된다.

## Literature cited

- Ernsberger P, Koletsy RJ, Baskin JS, Collins LA. Consequences of weight cycling in obese spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1996; 270(4 Pt 2): R864-R872
- Jen KL, Lu H, Savona L, Watkins A, Shaw M. Long-term weight cycling reduces body weight and fat free mass, but not fat mass in female Wistar rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19(10): 699-708
- Stein LJ, Stellar E, West DB, Greenwood MR, Foster GD, Feurer I, Brown J, Mullen JL, Brownell KD. Early-onset repeated dieting reduces food intake and body weight but not adiposity in dietary-obese female rats. *Physiol Behav* 1992; 51(1): 1-6
- Graham B, Chang S, Lin D, Yakubu F, Hill JO. Effect of weight cycling on susceptibility to dietary obesity. *Am J Physiol* 1990; 259(6 Pt 2): R1096-R1102
- Wang H, Zhang H, Jia Y, Zhang Z, Craig R, Wang X, Elbein SC. Adiponectin receptor 1 gene (ADIPOR1) as a candidate for type 2 diabetes and insulin resistance. *Diabetes* 2004; 53(8): 2132-2136
- Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407(6806): 908-913
- Hellsten Y, Nielsen JJ, Lykkesfeldt J, Bruhn M, Silveira L, Pilegaard H, Bangsbo J. Antioxidant supplementation enhances the exercise-induced increase in mitochondrial uncoupling protein 3 and endothelial nitric oxide synthase mRNA content in human skeletal muscle. *Free Radic Biol Med* 2007; 43(3): 353-361
- Seki Y, Berggren JR, Houmar J, Charron MJ. Glucose transporter expression in skeletal muscle of endurance-trained individuals. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38(6): 1088-1092
- Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8): 3815-3819
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H,

- Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257(1): 79-83
- 11) Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290(3): 1084-1089
  - 12) Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, Saruta T. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 2003; 11(8): 997-1001
  - 13) Benson JD, Bensadoun A. Response of adipose tissue lipoprotein lipase to fasting in the chicken and the rat—a species difference. *J Nutr* 1977; 107(6): 990-997
  - 14) Bergö M, Wu G, Ruge T, Olivecrona T. Down-regulation of adipose tissue lipoprotein lipase during fasting requires that a gene, separate from the lipase gene, is switched on. *J Biol Chem* 2002; 277(14): 11927-11932
  - 15) Lee JJ, Smith PJ, Fried SK. Mechanisms of decreased lipoprotein lipase activity in adipocytes of starved rats depend on duration of starvation. *J Nutr* 1998; 128(6): 940-946
  - 16) Park SC, Park YH, Park SY, Kim JY, Park YK, Lee TH, Won KC, Kim YW. The effect of leptin level fluctuations by a repeated fasting/refeeding on the leptin sensitivity in OLETF rats. *J Korean Endocr Soc* 2008; 23(5): 310-318
  - 17) Bence KK, Delibegovic M, Xue B, Gorgun CZ, Hotamisligil GS, Neel BG, Kahn BB. Neuronal PTP1B regulates body weight, adiposity and leptin action. *Nat Med* 2006; 12(8): 917-924
  - 18) Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270(45): 26746-26749
  - 19) Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102(1): 42-47
  - 20) Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, Rosato FE, Goldstein BJ. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12): 5662-5667
  - 21) Wolfe BE, Jimerson DC, Orlova C, Mantzoros CS. Effect of dieting on plasma leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in healthy volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61(3): 332-338
  - 22) Numao S, Suzuki M, Matsuo T, Nomata Y, Nakata Y, Tanaka K. Effects of acute aerobic exercise on high-molecular-weight adiponectin. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40(7): 1271-1276
  - 23) O'Leary VB, Jorett AE, Marchetti CM, Gonzalez F, Phillips SA, Ciaraldi TP, Kirwan JP. Enhanced adiponectin multimer ratio and skeletal muscle adiponectin receptor expression following exercise training and diet in older insulin-resistant adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293(1): E421-E427
  - 24) Hara T, Fujiwara H, Nakao H, Mimura T, Yoshikawa T, Fujimoto S. Body composition is related to increase in plasma adiponectin levels rather than training in young obese men. *Eur J Appl Physiol* 2005; 94(5-6): 520-526
  - 25) Ryan AS, Berman DM, Nicklas BJ, Sinha M, Gingerich RL, Meeneilly GS, Egan JM, Elahi D. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2383-2388
  - 26) Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50(4): 707-709
  - 27) Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402(6762): 656-660
  - 28) Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, Mori K, Komatsu Y, Usui T, Shimatsu A, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12): 4908-4911
  - 29) Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, Kanamoto N, Ariyasu H, Saijo M, Moriyama K, Shimatsu A, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9): 4552-4555
  - 30) Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409(6817): 194-198
  - 31) Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, Hayashi T, Inoue G, Hosoda K, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001; 50(2): 227-232
  - 32) Kraemer RR, Castracane VD. Exercise and humoral mediators of peripheral energy balance: ghrelin and adiponectin. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007; 232(2): 184-194
  - 33) Zhang Y, Matheny M, Zolotukhin S, Tumer N, Scarpace PJ. Regulation of adiponectin and leptin gene expression in white and brown adipose tissues: influence of beta3-adrenergic agonists, retinoic acid, leptin and fasting. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1584(2-3): 115-122
  - 34) Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50(9): 2094-2099
  - 35) Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby JE, O'Rahilly S. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997; 46(3): 342-347
  - 36) Rosenbaum M, Pietrobelli A, Vasselli JR, Heymsfield SB, Leibel RL. Sexual dimorphism in circulating leptin concentrations is not accounted for by differences in adipose tissue distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(9): 1365-1371