

## 식이유도 비만 흰쥐에서 루와이 위우회술이 체중, 그렐린 및 PYY<sub>3-36</sub>에 미치는 영향

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

이상권 · 정 현 · 전해명 · 김응국

### Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass on Body Weight, Ghrelin and PYY<sub>3-36</sub> in Diet-induced Obese Rats

Sang Kuon Lee, M.D., Hun Jung, M.D., Hae Myung Jeon, M.D., Eung Kook Kim, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Purpose:** Obesity is considered an epidemic worldwide. Nonsurgical treatment such as dietary, physical and pharmacological therapies have limited success and thus, bariatric surgery is the ultimate option. Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) is a bariatric procedure, which is a restrictive and malabsorptive procedure simultaneously. The purpose of this study was to develop surgical rat models of bariatric surgery and analyze the effect of gastric bypass on body weight, ghrelin and polypeptide YY<sub>3-36</sub> (PYY<sub>3-36</sub>) changes in rats.

**Methods:** RYGB, sleeve gastrectomy (SG) and sham operation were performed in diet-induced obese rats and compared to obese control and normal control rats.

**Results:** In RYGB group, 20.7±8.56% of weight loss was achieved on postoperative day 18 and maintained thereafter. This outcome was significant compared to SG (8.8±1.82%) and sham operated (6.2±2.45%) groups. When pre- and postoperative ghrelin levels were compared, there was a significant decrease in RYGB group ( $P < 0.028$ ); nonetheless, there was no difference in SG and sham operated groups. When pre- and postoperative PYY<sub>3-36</sub> levels were compared, there was a significant increase in RYGB ( $P < 0.028$ ), SG ( $P < 0.031$ ) and sham operated ( $P < 0.031$ ) groups.

**Conclusion:** We developed surgical rat models of RYGB and SG. Those rats that underwent RYGB lost significant body weight and maintained the weight thereafter. The decrease in ghrelin and increase in PYY<sub>3-36</sub> may be associated with loss of appetite and delay in intestinal transit time with subsequent weight loss maintenance. In the future, this rat model would serve as a tool for further study on endocrine regulation of obesity. (J Korean Surg Soc 2010;79:155-162)

**Key Words:** Obesity, Animal model, Gastric bypass, Ghrelin, Peptide YY

중심 단어: 비만, 동물모델, 위우회술, Ghrelin, Peptide YY

## 서 론

비만증 치료에서 비수술적인 치료법은 장기적으로 볼 때 대부분 실패하기 때문에 현재까지 비만의 장기적 치료는 비만수술 밖에 없는 것으로 알려져 있다.(1) 미국립보건연구원(National Institute of Health)는 모든 비수술적 방법을 동

책임저자: 이상권, 서울시 서초구 반포동 505

☎ 137-701, 가톨릭대학교 서울성모병원 외과

Tel: 02-2258-6105, Fax: 02-595-2822

E-mail: luislee@catholic.ac.kr

접수일 : 2010년 3월 5일, 게재승인일 : 2010년 6월 15일

이 논문은 가톨릭대학교 성의장학 학술연구비에 의하여 이루어 졌음.

원하여도 체중 감량에 실패하는 비만환자에 있어서 체질량 지수가  $40 \text{ kg/m}^2$  이상이거나  $35 \text{ kg/m}^2$  이상이면 비만 관련 중증 합병증이 있는 경우 수술적 치료 방법을 승인하였다.(2)

비만수술은 크게 식이제한 술식과 흡수제한 술식으로 분류되며 식이제한 술식으로는 조절형 위밴드수술(adjustable gastric banding), 위소매절제술(sleeve gastrectomy)이 있고 흡수제한 술식으로는 담췌장우회술/십이지장전환술(biliopancreatic diversion/duodenal switch)이 있으며 두 가지 기전을 동시에 가지고 있는 혼합형으로는 루와이 위우회술(Roux-en-Y gastric bypass)이 있다.(3) 특히 루와이 위우회술은 14년이 경과한 후에도 체중감량 효과가 지속되는 것으로 알려져 있어 미국에서는 루와이 위우회술이 표준 비만수술로 인식되어지고 있다.(4)

비만의 조절기전에는 여러 가지 호르몬과 펩티드가 관련되어 있으며 그중 그렐린(ghrelin)을 비롯하여 렙틴(leptin), polypeptide YY<sub>3-36</sub> (PYY<sub>3-36</sub>), glucagon-like peptide-1 등이 있는 것으로 알려져 있다.(5-8) 루와이 위우회술 후 일어나는 체중감량에 대해 내분비 기전에 대해 많은 연구가 진행되고 있으나 아직 정확한 이유는 설명되어지지 않고 있다. 식욕 촉진을 유발하는 그렐린은 위 점막세포에서 분비되어 시상하부에 작용하는 단백질로서 성장호르몬 분비를 촉진한다.(9) 설치류에서 그렐린을 중추신경계 또는 말초 경로로 투여하게 되면 단기적으로는 현재까지 알려져 있는 그 어떤 물질보다 강력한 음식 섭취 촉진제로 작용한다.(10) Cummings와 Shannon(11)은 루와이 위우회술을 받은 비만 환자를 대상으로 혈중 그렐린치를 측정해 본 결과 대조군보다 현저히 감소되어 있는 것을 관찰하고 그렐린의 억제가 루와이 위우회술의 체중감량에 기여할 것이라고 추측하였다.

비만수술의 또 다른 기전으로는 PYY<sub>3-36</sub>가 관련되어 있는 것으로 알려져 있다.(12) PYY<sub>3-36</sub>는 말단 회장, 대장 및 직장의 L형 내분비 세포에서 생산되며 PYY<sub>3-36</sub>의 증가는 위 배출을 지연시키고 위산 생산을 억제하며, 췌장의 내분비 및 외분비 기능을 억제하고 입에서 맹장까지의 장 통과시간(intestinal transit time)을 지연시킨다. PYY<sub>3-36</sub>는 Y2 수용체에 결합하여 궁상핵(arcuate nucleus)의 neuropeptide Y (NPY)를 내포하고 있는 세포에 작용하여 식욕 감퇴와 체중감량을 유도하는 것으로 알려져 있다. 루와이 위우회술 후 체중감량은 PYY<sub>3-36</sub>의 변화와 관련되어 있을 것으로 추측되고 있으며 PYY<sub>3-36</sub>의 이 같은 역할은 소위 “회장 제동(ileal break)”

기전이라고 설명되고 있다.

저자는 고지방 식이유도 비만 흰쥐에서 루와이 위우회술을 시행하면 음식 섭취제한 및 흡수제한 기전으로 일어나는 체중감소 외에도 혈중 그렐린 및 PYY<sub>3-36</sub> 호르몬의 변화가 발생하고 이들 호르몬의 수술 전후의 변화를 분석하면 추가적인 체중감소 기전을 설명할 수 있는 단서를 찾게 될 수도 있을 것으로 생각되어 비만수술의 동물모델을 구축하고 비만수술 후 체중 및 호르몬 변화를 보고자 본 연구를 진행하였다.

## 방 법

### 1) 재료

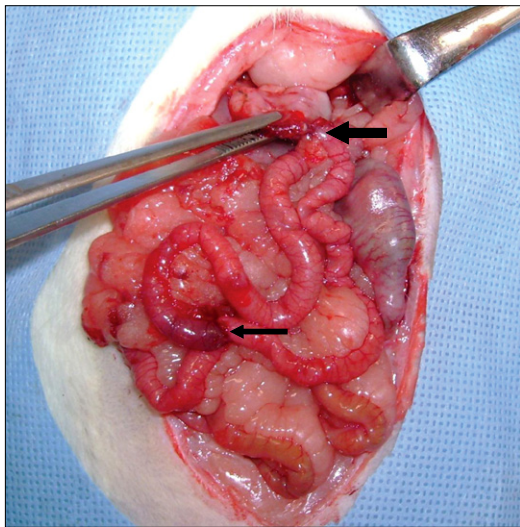
식이유도 비만(diet-induced obesity) 흰쥐를 이용하여 연구를 진행하였다. 가톨릭대학교 의과대학 동물실험실에서 분양 받은 4주령 수컷 Sprague-Dawley계 흰쥐를 연구 대상으로 하였으며 환경 조절된 실험동물 사육실(온도  $19 \sim 22^\circ\text{C}$ , 습도  $40 \sim 60\%$ , 조명 7:00 AM ~ 7:00 PM)에서 stainless steel wire cage에서 사육하였다. 정상 대조군에게는 일반 사료를 먹였다. 식이유도 비만 흰쥐 형성을 위해서는 에너지 공급의 60%가 지방으로, 20%가 탄수화물로, 그리고 20%가 단백질로 구성되어 있는 고지방 식이(high-fat diet, HFD; Reasearch Diets Inc., New Brunswick, NJ, USA)를 제공하여 식이유도 비만 흰쥐를 형성하였다. HFD섭취 20~24주 후 식이유도 비만 흰쥐가 형성된 후 일부는 비만 대조군으로서 지속적으로 HFD를 섭취하도록 하였다.

동물실험은 가톨릭대학교 성모병원 임상의학연구소 동물실험위원회의 승인을 받았고 실험지침을 준수하였다.

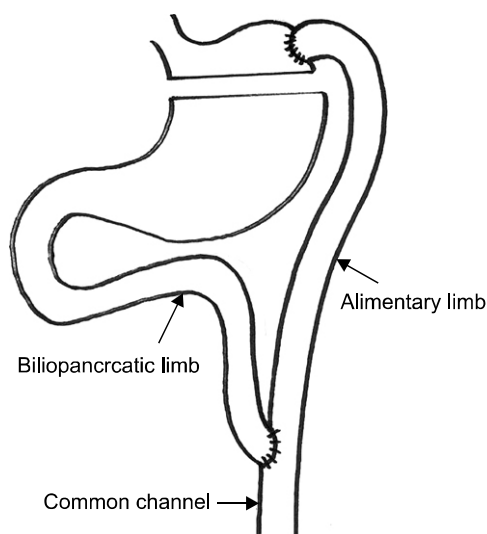
### 2) 수술 방법

먼저 30마리의 식이유도 비만 흰쥐를 이용해 예비 실험을 시행하였다. 쥐에서 루와이 위우회술은 Meguid 등(13)과 Xu 등(14)이 기술한 방법을 사용하였다. 수술 전 24시간 금식시킨 후 tiletamin/zolazepam (Zoletil®, Virbac Laboratories, Carros, France)을 복강내에  $0.3 \sim 0.4 \text{ mg}$  주입해 전신마취 시켰다. 수술 부위를 povidone-iodine solution으로 소독한 뒤 복부 정중선 절개를 하여 개복을 하였다. 루와이 위우회술의 술기를 요약하자면 먼저 개복 후 위식도 접합부  $3 \sim 4 \text{ mm}$  하방에서 위를 지혈용 발조결자(bulldog clamp)를 이용하여 횡행으로 잡은 뒤 수술용 가위를 이용하여 절단하고 근위부 위와 원위부 위로 분리하였다. 식도와 연결되어 있

는 근위부 위의 용적은 약 20%로 만들었다. 원위부 위는 6-0 단일성 흡수 봉합사(PDS® II, Ethicon Inc., Sommerville, NJ, USA)로 단순 봉합하였고 근위부 위(위 파우치, gastric pouch)는 소만 쪽에서부터 6-0 단일성 흡수 봉합사로 봉합을 시작해서 대만 쪽으로 오다가 나중에 공장과 문합할 구멍(stoma)만 약 2~3 mm 남겨 놓았다. 이어서 트라이즈 인대(ligament of Treitz) 하방 16 cm 원위부에서 공장을 분리하고 Roux limb을 위 파우치와 6-0 단일성 흡수 봉합사로 약



**Fig. 1.** Completed Roux-en-Y gastric bypass. Gastrojejunostomy (big arrow) and jejunojunction (small arrow) are shown.

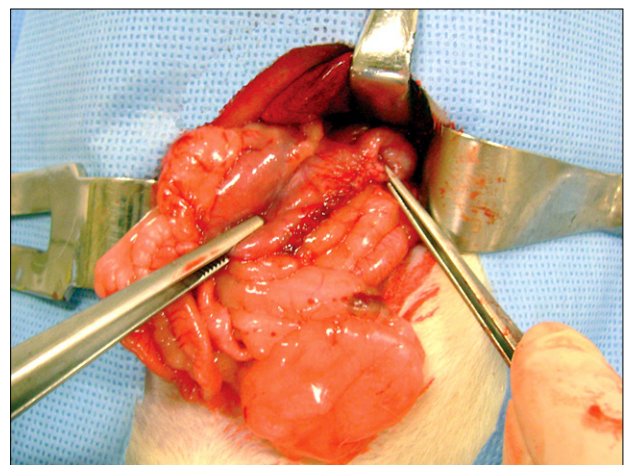


**Fig. 2.** Schematic figure of Roux-en-Y gastric bypass. The biliopancreatic limb from Treitz ligament is about 16 cm in length and the alimentary limb, about 10 cm in length.

2~3 mm의 stoma를 가진 위공장문합을 시행하였다. 누출이 있는지 확인하기 위해 위공장분합부위 하방을 폐쇄한 뒤 위 파우치에 조심스럽게 압력을 가해 누출 여부를 확인하였다. 누출 발견 시 보강 봉합을 하여 더 이상 내용물이나 공기가 새어 나오지 않는 것을 확인하였다. 다음으로 위공장문합부위부터 하방 10 cm 길이의 Roux limb를 형성하고 6-0 단일성 흡수 봉합사를 이용해 공장공장문합술을 시행한 다음 마찬가지로 누출 여부를 확인하였다. 수술창은 먼저 흡수성 봉합사로, 이어서 비흡수성 봉합사로 층별로 봉합하고 수술을 종료하였다(Fig. 1, 2). 항생제는 세포타심(cefotaxime) 3 ml를 피하주사하였다. 수술 후 약 24시간 금식 후 먼저 물만 섭취하도록 하고 그 다음날부터 사료를 분쇄하여 물에 탄 유동식을 공급하였다. 4일 정도 경과 후 상태가 허용하는 대로 일반 사료를 먹였다.

위소매절제술 시행을 위해서는 동일한 방법으로 마취시키고 개복한 뒤 그렐린이 가장 많이 생산되는 부위인 위저부(gastric fundus)를 절제하기 위해 위의 소만부만 남기고 식도에서 십이지장으로 이어지는 위 튜브(gastric tube)를 지혈용 발조겸자 2개가 연결되도록 잡고 절제하여 만들었다. 절제선은 6-0 단일성 흡수 봉합사로 단순 봉합하고 누출 여부를 확인한 뒤 이상이 없으면 복벽을 층별로 닫고 수술을 마쳤다(Fig. 3). 나머지 과정은 루와이 위우회술을 시행 받은 동물과 동일하였다.

가장 수술은 같은 방법으로 준비를 하고 마취한 뒤 개복하여 장을 꺼내 조작하고 난 뒤 마르지 않도록 생리식염수로 관류하면서 약 30~40분 경과 후 층별로 봉합하였다.



**Fig. 3.** Completed sleeve gastrectomy.

### 3) 실험군

선택된 식이유도 비만 흰쥐 18마리를 무작위로 세 실험군으로 나누었다.

(1) 제 I군(루와이 위우회술, Roux-en-Y gastric bypass, RYGB): 6마리를 대상으로 하였고 앞서 기술한 방법으로 루와이 위우회술을 시행하였다.

(2) 제 II군(위소매절제술, sleeve gastrectomy, SG): 6마리를 대상으로 하였고 위 소매절제술을 시행하였다.

(3) 제 III군(가장 수술, sham operation, SHAM): 6마리에서 가장 수술을 하였고 수술 후 제 I군이 섭취하는 사료량과 유사한 양(pair-fed)을 먹이도록 하였다.

### 4) 대조군

(1) 비만 대조군: 6마리의 식이유도 비만 쥐에게 지속적으로 HFD를 ad libitum으로 공급하였다.

(2) 정상 대조군: 6마리의 일반 쥐에게 일반 사료를 ad libitum으로 공급하였다.

### 5) 채혈 및 체중 측정

정상 대조군, 비만 대조군, 제 I, II, III군에서 수술 전 최소한 8시간 금식한 상태에서 안와정맥총에서 채혈하였다. 그리고 수술 28일 후 제 I, II, III군에서 최소한 8시간 금식한 상태에서 개복하여 복강내의 상태를 관찰하고 대정맥에서 직접 채혈한 후 희생시켰다. 수술 후 채혈은 실험동물의 체중 변화가 모두 멈춘 약 1달 후에 시행하였다. 채혈한 샘플은 EDTA 용기에 수집하여 바로 혈청을 원심 분리하였으며 분석 전까지  $-70^{\circ}\text{C}$ 로 보관하였다. 체중은 주 2회 동일한 조건에서 동일 저울로 동물을 희생시키기 전까지 측정하여 기록하였다.

### 6) 혈청 그렐린 및 PYY<sub>3-36</sub> 측정

정상 대조군, 비만 대조군, 제 I, II, III군에서 획득한 혈액 샘플로 그렐린 및 PYY<sub>3-36</sub> 수치를 그렐린 방사선면역측정법 키트(Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA, USA)와 PYY<sub>3-36</sub> 방사선면역측정법 키트(Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA, USA)로 각각 이중으로 중복 측정하여 평균치를 구했다. 마찬가지로 수술 후 제 I, II, III군에서 채취한 혈액에서 같은 방법으로 그렐린 및 PYY<sub>3-36</sub> 수치를 측정하였다.

### 7) 통계 분석

실험 결과는 평균치±표준편차(mean±SD)로 나타내었다. 각 실험군간의 수술 시간, 수술 전 체중, 총 체중 감량 백분율, 수술 전 후의 혈중 그렐린 및 PYY<sub>3-36</sub> 수치를 비모수적 검정법인 Kruskal-Wallis 검정법과 Wilcoxon 부호순위 검정법으로 상황에 적절하게 적용하여 분석하였으며 그룹간 사후 검정은 Mann-Whitney U-검정법을 이용하고  $\alpha$ 치를 보정하였다. 모든 통계처리는 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고 통계적 유의 수준은  $P<0.05$ 로 하였다.

## 결 과

### 1) 실험 동물의 수술 전 주령, 수술 전 체중 및 수술 시간

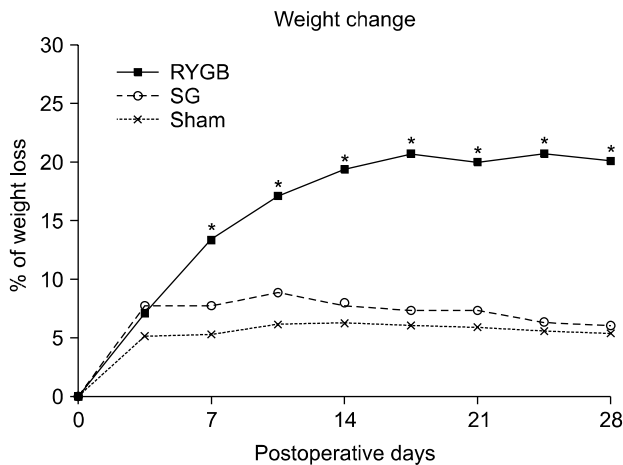
수술 전 흰쥐의 주령은 27주에서 34주이었다. 수술 전 평균 체중은 RYGB군이  $736.5\pm 8.61$  g, SG군이  $665.2\pm 51.61$  g, SHAM군이  $689.8\pm 45.99$  g, 비만 대조군이  $656.8\pm 68.69$  g, 그리고 정상 대조군이  $590.1\pm 25.46$  g이었다. 평균 수술 시간은 RYGB군이  $79.1\pm 8.61$  min, SG군이  $34.1\pm 6.64$  min, SHAM군이  $36.6\pm 6.83$  min이었다( $P=0.003$ ).

### 2) 수술 후 체중 변화

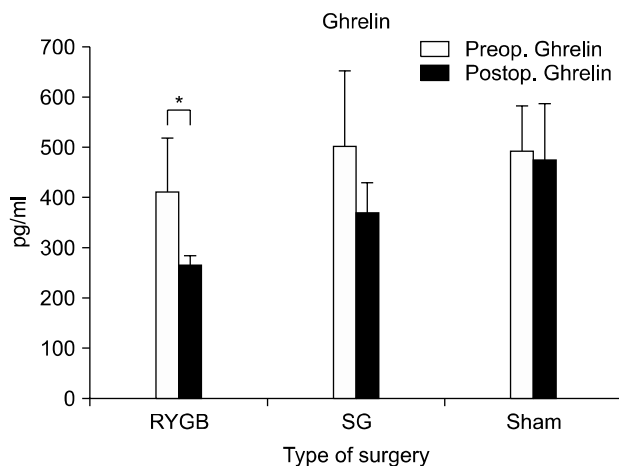
수술 후 체중 변화는 총 체중감소 백분율[% weight loss = (수술 전 체중 (g)/수술 후 체중 (g)×100)]로 계산하였다. 수술 후 체중감소는 RYGB군에서 가장 많이 일어났다. RYGB군에서 수술 후 지속적인 체중 감소가 있다가 18일부터 체중감소가 멈추면서 감소된 상태를 유지하는 것을 관찰할 수 있었고, SG군에서는 수술 후 11일까지 소량의 체중감소가 있다가 이 시점부터 다시 체중이 조금씩 증가하는 사실을 관찰하였다. SHAM군의 경우 수술 후 4일까지만 소량의 체중 감소가 있다가 그 이후 체중 변화가 거의 없었다(Fig. 4). RYGB군의 체중 감소는 수술 후 4일까지는 SG군과 SHAM군에 비해 차이가 없었으나 수술 후 7일부터 28일까지 전 구간에서 유의 있는 차이를 보였다. 이 차이는 RYGB군과 SG군 간에서도 통계적 의미가 있었고 RYGB군과 SHAM군 간에서도 마찬가지였다. SG군과 SHAM군 간에서는 수술 후 4일과 7일까지만 유의 있는 차이를 보이다가 11일부터는 통계적 차이가 없었다.

### 3) 수술 후 그렐린 수치의 변화

수술 전 평균 그렐린 수치는 RYGB군이  $408.2\pm 111.06$



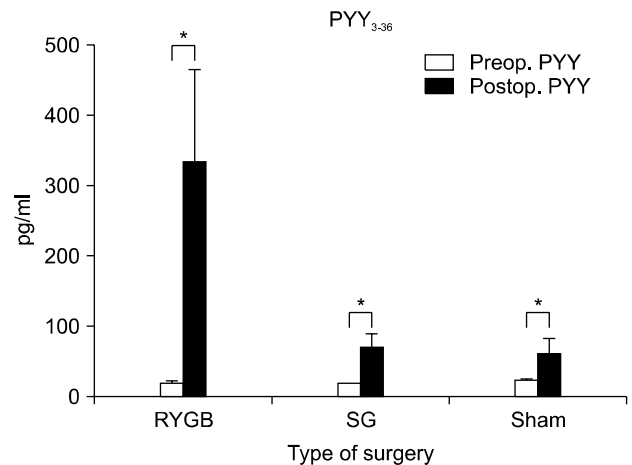
**Fig. 4.** Weight changes expressed as percentage of weight loss. From postoperative day 7 on, Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) group achieved significant weight loss comparing to sleeve gastrectomy (SG) and Sham operated (Sham) groups. \* $P < 0.05$ .



**Fig. 5.** Pre- and postoperative ghrelin levels. The decrease of ghrelin level in Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) group was significant, while in sleeve gastrectomy (SG) and Sham operated (Sham) groups was not significant. \* $P = 0.028$ .

pg/ml, SG군이  $503.4 \pm 146.15$  pg/ml, SHAM군이  $492.4 \pm 90.0$  pg/ml, 비만 대조군이  $438.1 \pm 91.88$  pg/ml, 그리고 정상 대조군이  $513.7 \pm 98.17$  pg/ml이었으며 다섯 군간 통계적 차이가 없었다( $P = 0.426$ ).

수술 28일후 평균 그렐린 수치는 RYGB군이  $265.6 \pm 39.99$  pg/ml로 31.14% 감소하였고 SG군이  $372.4 \pm 136.51$  pg/ml로 16.94% 감소하였으며 SHAM군이  $475.0 \pm 265.41$  pg/ml로 4.43% 감소하였다. 수술 전 후의 그렐린 수치를 비교하였을 때 RYGB군에서는 통계적으로 유의있는 차이( $P = 0.028$ )를



**Fig. 6.** Pre- and postoperative PYY<sub>3-36</sub> levels. The increase of PYY<sub>3-36</sub> level in Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) group was significant, as well as in sleeve gastrectomy (SG) and Sham operated (Sham) groups. \* $P < 0.05$ .

보였고 SG군과 SHAM군에서는 차이가 없었다(Fig. 5).

#### 4) 수술 후 PYY<sub>3-36</sub> 수치의 변화

수술 전 평균 PYY<sub>3-36</sub> 수치는 RYGB군이  $16.7 \pm 5.88$  pg/ml, SG군이  $17.0 \pm 3.80$  pg/ml, SHAM군이  $21.9 \pm 8.45$  pg/ml, 비만 대조군이  $23.3 \pm 9.24$  pg/ml, 그리고 정상 대조군이  $27.1 \pm 8.50$  pg/ml이었으며 각 군간에서 통계적 차이가 없었다( $P = 0.157$ ).

수술 28일 후 평균 PYY<sub>3-36</sub> 수치는 RYGB군이  $334.7 \pm 129.75$  pg/ml로 2,367.80% 증가하였고 SG군이  $70.7 \pm 17.19$  pg/ml로 451.96% 증가하였으며 SHAM군이  $60.0 \pm 23.20$  pg/ml로 292.13% 증가하였다. 수술 전 후의 PYY<sub>3-36</sub> 수치를 비교하였을 때 RYGB군에서 의미 있는 차이( $P = 0.028$ )를 보였고 SG군( $P = 0.031$ )과 SHAM군( $P = 0.031$ )에서도 의미가 있었다(Fig. 6).

## 고 찰

본 연구는 식이유도 비만 흰쥐를 이용하여 루와이 위우회술과 위소매절제술의 쥐 모델을 수립하여 수술 후 체중의 변화, 그렐린 및 PYY<sub>3-36</sub>의 변화를 조사하여 비만 수술의 기전을 밝히고자 시도되었다. 저자는 이 연구를 위해 먼저 루와이 위우회술의 쥐 모델을 수립하고자 노력하였다. 저자 술기의 특징은 위를 분리할 때 다른 저자들과는 달리 자동봉합기(stapler)를 사용하지 않고 지혈용 발조점자로 위를 잡은 뒤 미세한 수술용 가위(iris scissors)를 이용하여 나

누었고 분리된 근위부와 원위부 위를 각각 수기로 봉합을 하였다. 이 과정은 많은 시간을 요구하여 실험 초기에 쥐의 높은 사망률을 초래하는 원인이 되었다. 수십 마리의 쥐가 희생된 후에야 술기가 보다 완벽해지면서 수술시간이 초기 약 120분에서 80분대로 단축되었고 생존율이 현저히 향상되었다. 여기에 수술용 확대경(surgical loupes)의 사용이 술기의 정확성을 더해 주어 문합부의 누출률을 줄이는데 많이 도움이 되었을 것으로 생각한다. 또한, 위를 분리하는 과정에서 위식도 접합부에 지나치게 가깝게 붙여서 절단하면 나중에 이 부위에 협착이 와서 식이섭취 불능으로 아사하게 되는 것을 알고 수술 중 위공장문합이 이루어질 구멍에 탐침(probing)함으로써 성공률을 높였다.

루와이 위우회술의 쥐 모델 수립 과정에서 몇 가지 변형도 시도해 보았다. 위 파우치가 늘어나 체중이 도로 증가하는 경우를 예방하는 목적으로 위 파우치를 아예 없애고 루와이 식도공장문합술(Roux-en-Y esophagojejunostomy)을 시도해 보았으나 원인을 알 수 없이 전부 사망하여 이 술기는 포기하였다. 또한 트라이츠인대 하방 40 cm 원위부에서 회장을 절단하는 원위부 루와이 위우회술(distal gastric bypass)도 시행해 보았는데 체중감소 결과가 표준 루와이 위우회술에 비해 거의 차이가 없어 전체 결과가 교란인자로 작용할 것을 우려하여 이 술기도 포기하였다. 원위부 위의 동반 절제(combined remnant gastrectomy)도 시도해 보았으나 100% 사망률을 보였다. 이 방법은 시간이 많이 소요될 뿐 아니라 간 또는 다른 장기로 가는 많은 혈관의 손상과 대량 출혈, 발견되지 않은 십이지장 절단면(duodenal stump)의 누출 등이 그 원인이었던 것으로 생각된다. 결과적으로 방법에 기술되어 있는 술기를 채택하면서 동물의 생존율을 높이고 수술을 표준화할 수 있었다.

쥐에서 위소매절제술의 모델은 문헌에서 기술되어 있는 것을 찾아볼 수가 없어 자동봉합기를 사용하지 않는 방법으로 소만을 기초로 한 위를 튜브식으로 남기는 술기를 개발하였고 사망률은 극히 드물었으며 수술 시간도 평균 40분 정도로 단축됨에 따라 생존율도 매우 높았다.

루와이 위우회술을 받은 쥐의 부검을 통해 위공장문합부 직하방 공장이 매우 확장되어 있는 것을 모든 쥐에서 관찰할 수 있어서 루와이 위우회술 후 필연적으로 일어나는 위 파우치와 공장이 확장됨을 알 수 있었고, 그럼에도 불구하고 체중감소가 지속될 수 있었던 요인은 그렐린의 감소라고 생각되었다.

루와이 위우회술 후 그렐린의 주요 생산 부위인 위저부

가 우회되므로 그렐린 생산이 감소되는 것으로 알려져 있다.(15) Kojima 등(9)은 그렐린이 위에서 분리된 펩티드로서 주로 위 점막세포에서 분비되어 시상하부에 작용하여 성장 호르몬 분비촉진제 역할을 하는 것이라고 하였다. 그렐린의 식욕촉진 역할은 혈액으로 분비된 후 혈액외장벽을 통과하여 시상하부의 궁상핵 신경세포에 전달되어 식욕촉진 대표 신경펩티드인 NPY, 그리고 AgRP (agouti-related protein) 분비를 통해 이루어진다고 한다.(16) 또한 약물을 이용하여 NPY, 또는 AgRP를 억제시키면 그렐린의 식욕촉진 기능이 감소한다고 한다.(17) 그렐린은 대부분 위에서 분비되고, 다음으로 십이지장, 공장, 폐에서 분비되며 시상하부, 신장, 부신, 췌장, 태반 등에서도 발견된다.(18,19) Wren 등(20)은 쥐에서 그렐린을 복막내 투여해 조사해 보니 1 nmol의 최소용량만 주입해도 의미 있는 식욕촉진이 일어난다고 하였다. Cummings 등(21)은 루와이 위우회술을 받은 비만 환자와 수술을 받지 않고 식이요법을 한 비만환자를 대상으로 혈중 그렐린치를 비교해 보았을 때 식이요법을 한 비만군은 그렐린이 상승한 반면, 루와이 위우회술을 받은 수술군은 그렐린이 현저하게 감소되어 있는 것을 관찰하고 그렐린의 억제가 루와이 위우회술의 체중감소 기전에 관여한다고 주장하였다. 이와 반대로 Holdstock 등(22)은 루와이 위우회술 후 그렐린이 오히려 증가하는 것을 관찰하고 루와이 위우회술의 체중감소 기전은 그렐린의 역할보다 칼로리 섭취의 감소가 그 이유라고 주장하였다. 비만 쥐를 대상으로 루와이 위우회술의 효과를 연구한 Stylopoulos 등(23)은 수술 3개월 후 체중이  $20 \pm 5\%$  감소하였고 그렐린은 수술 전보다  $38 \pm 6\%$  감소하여 체중감소가 더 이상 일어나지 않는 시점에서 그렐린이 낮게 측정된 것은 수술 후 체중 감소를 지속시키는 신호로 작용할 것이라고 추측하였다. 저자도 식이유도 비만 흰쥐에서 루와이 위우회술을 받은 비만 쥐와 순수 식이제한 술식이지만 그렐린의 주 생산 부위인 위저부를 대부분 절제하는 위소매절제술을 받은 비만 쥐를 비교해 보니 두 그룹에서 모두 그렐린의 감소가 관찰되었지만 루와이 위우회술 군만이 통계적으로 의미 있게 감소하는 것을 관찰하여 루와이 위우회술은 위저부뿐만 아니라 십이지장, 근위부 공장까지 우회되므로 그렐린의 감소가 더 두드러졌고 그 이유로 위소매절제술보다 쥐의 체중이 더욱 감소하여 장기간 체중 감소 상태가 유지되었을 것으로 생각되었다.

비만과 관련된 또 다른 호르몬인 PYY<sub>3-36</sub>는 위장관 말단, 즉 말단 회장, 대장 및 직장의 L형 내분비 세포에서 분비되

는 펩티드로 식후 공장에서 전해질과 액체의 흡수를 증가시키고, 췌장과 장의 분비를 감소시키며, 위배출을 지연시키며 입에서부터 맹장까지의 장 통과시간을 지연시켜 포만감을 가져오는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.(24) Batterham 등(25)은 비만인과 정상인에게 이중맹검법으로 PYY<sub>3-36</sub>를 정맥투여하고 2시간 후 자유롭게 음식을 섭취하도록 한 결과 비만인에서 칼로리 섭취량이 30%나 줄어드는 것을 관찰하였다. le Roux 등(26)은 쥐에서 공장회장우회술(jejunoileal bypass)을 시행한 뒤 PYY<sub>3-36</sub>를 측정해 보니 가장 수술군보다 의미 있게 PYY<sub>3-36</sub>치가 증가한 것을 관찰하고 PYY<sub>3-36</sub>가 식욕억제와 관련되어 있다고 하였다. Suzuki 등(27)도 쥐에서 루와이 위우회술을 시행한 다음 PYY<sub>3-36</sub>를 측정해 보니 가장 수술군보다 유의한 PYY<sub>3-36</sub>치의 상승을 관찰할 수 있었고 장 통과시간도 대조군보다 의미 있게 지연되는 것을 확인하여 루와이 위우회술의 기전에는 PYY<sub>3-36</sub> 증가에 인한 식이섭취의 감소와 장 통과시간 지연도 일조할 수 있다고 하였다.

저자는 본 실험에서 PYY<sub>3-36</sub>가 루와이 위우회술 28일 후 체중 감량이 더 이상 일어나지 않는 시점에서 의미 있게 상승되어 있는 것을 관찰하므로 이 호르몬이 식욕감퇴를 유발하여 감소된 체중을 유지하는 역할을 하고 있다고 생각하였다. 그러나 위소매절제술을 받은 실험군에서도, 비록 루와이 위우회술군만큼은 아니지만, PYY<sub>3-36</sub>의 유의한 상승이 관찰되어 루와이 위우회술에서는 보다 더 복합적인 기전이 내재할 것으로 추측된다.

## 결 론

결론적으로 저자는 식이유도 비만 흰쥐를 이용해 루와이 위우회술의 쥐 모델과 위소매절제술의 쥐 모델을 수립하여 비만 연구에 적용하였다. 루와이 위우회술을 시행 받은 실험군에서 가장 많은 체중감소가 일어났고 그 이후로는 감소된 체중이 유지되는 것을 관찰하였으며 그렐린 및 PYY<sub>3-36</sub>가 수술 후 28일째 체중 변화가 더 이상 일어나지 않는 상태에서 의미 있게 변화하는 것을 관찰하여 식욕억제와 장 통과시간 지연이 일어나 감소된 체중을 유지한다고 추측하였다. 향후 이 모델을 이용하여 여러 가지 비만과 관련된 호르몬 연구를 하면 비만의 내분비 조절과정을 보다 잘 이해하여 비만치료에 기여할 수 있을 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- 1) National Institutes of Health. The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Bethesda: National Institutes of Health; 2000. NIH Publication Number 00-4084.
- 2) Gastrointestinal surgery for severe obesity. Proceedings of a National Institutes of Health Consensus Development Conference. March 25-27, 1991, Bethesda, MD. Am J Clin Nutr 1992;55:487S-619S.
- 3) Schirmer B. Morbid obesity. In: Townsend CM, editor. Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. p.357-99.
- 4) Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. Ann Surg 1995;222:339-50.
- 5) Korer J, Leibel RL. To eat or not to eat - how the gut talks to the brain. N Engl J Med 2003;349:926-8.
- 6) Zigman JM, Elmquist JK. Minireview: From anorexia to obesity--the yin and yang of body weight control. Endocrinology 2003;144:3749-56.
- 7) Shin AC, Zheng H, Townsend RL, Sigalet DL, Berthoud HR. Meal-induced hormone responses in a rat model of Roux-en-Y gastric bypass surgery. Endocrinology 2010;151:1588-97.
- 8) Beckman LM, Beckman TR, Earthman CP. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. J Am Diet Assoc 2010;110:571-84.
- 9) Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999;402:656-60.
- 10) Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. Gastroenterology 2001;120:337-45.
- 11) Cummings DE, Shannon MH. Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight. Arch Surg 2003;138:389-96.
- 12) Ballantyne GH. Peptide YY(1-36) and peptide YY(3-36): Part I. Distribution, release and actions. Obes Surg 2006;16:651-8.
- 13) Meguid MM, Ramos EJ, Suzuki S, Xu Y, George ZM, Das UN, et al. A surgical rat model of human Roux-en-Y gastric bypass. J Gastrointest Surg 2004;8:621-30.
- 14) Xu Y, Ohinata K, Meguid MM, Marx W, Tada T, Chen C, et al. Gastric bypass model in the obese rat to study metabolic mechanisms of weight loss. J Surg Res 2002;107:56-63.
- 15) Cummings DE, Shannon MH. Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight. Arch Surg 2003;138:389-96.
- 16) Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschöp M.



- Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance--a hypothalamic perspective. *Endocrinology* 2001;142:4163-9.
- 17) Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-8.
- 18) Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4753-8.
- 19) Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2988.
- 20) Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillo WS, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 2001;50:2540-7.
- 21) Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623-30.
- 22) Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3177-83.
- 23) Stylopoulos N, Davis P, Pettit JD, Rattner DW, Kaplan LM. Changes in serum ghrelin predict weight loss after Roux-en-Y gastric bypass in rats. *Surg Endosc* 2005;19:942-6.
- 24) Ballantyne GH. Peptide YY(1-36) and peptide YY(3-36): Part II. Changes after gastrointestinal surgery and bariatric surgery. *Obes Surg* 2006;16:795-803.
- 25) Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003;349:941-8.
- 26) le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 2006;243:108-14.
- 27) Suzuki S, Ramos EJ, Goncalves CG, Chen C, Meguid MM. Changes in GI hormones and their effect on gastric emptying and transit times after Roux-en-Y gastric bypass in rat model. *Surgery* 2005;138:283-90.