

# Fenofibrate와 운동이 대사증후군과 지방간에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실

차봉수 · 이재혁

## Effect of Fenofibrate and Exercise on Metabolic Syndrome and Hepatic Steatosis

Bong Soo Cha, Jae Hyuk Lee

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

대사증후군은 인슐린 저항성으로 인해 고인슐린혈증이 초래되어 죽상동맥경화증 유발의 여러 위험인자, 즉 이상지질혈증, 고혈압, (복부)비만, 당뇨병, 미세알부민뇨, 고요산혈증, 혈액응고 이상 등의 대사질환이 발생할 뿐 아니라 비알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)도 함께 발생할 수 있다.

이들 대사질환군의 병인적 역할에 인슐린 저항성이 가장 중요한 요소라고 생각하여 1998년 WHO에서 대사증후군으로 명명하였고, 2001년 National Cholesterol Education Program-Adult Panel III (NCEP-ATP III)에서는 복부비만, 고중성지방혈증, 저고밀도지단백콜레스테롤혈증, 고혈압, 내당능장애나 당뇨병을 구성요소로 정하였으며, 대사증후군의 구성인자와 기준치를 WHO 기준보다 간결하여 임상적으로 쉽게 적용할 수 있게 규정하여 현재 널리 사용되어지고 있고, 아시아-서태평양지역에서는 대사증후군의 진단 기준 중에도 허리둘레만 다르게 적용한 지침을 사용하고 있다.

인슐린 저항성은 제2형 당뇨병의 중요한 병태생리 기전 중 한가지로 비만, 생활양식, 유전 환경적 요인과 연관되어 있다. 인슐린 저항성의 기전으로는 IRS-1의 다형성[1], PI-3 kinase의 전달 장애[2], 근육조직에서의 인슐린 수용체의 감소와 tyrosine kinase의 활성화 감소로 설명되고 있다. 다른 중요한 기전으로서 비만에서는 흔히 동반되는 유리 지방산 농도의 증가로 근육조직에서의 포도당 이용 장애가 초래되고, 간에서 글리코겐 분해가 촉진되며, 베타세포의 기능이 저하되게 된다[3]. 인슐린 저항성 상태가 되면 인슐린이 간에서 포도당 생성을 조절하는 기능이 떨어지게 되고 근육과 지방조직에서 포도당 이용 정도가 감소된다. 이는 인슐린 분비를 증가시키고 인슐린 저항성이 개선되지 않을 경우 지속적으로 과잉 인슐린 분비가 일어나면 결국 인슐린 분비능의 한계에 도달하게 되고 고혈당이 지속되는 내당능장애나 당뇨병의 상태로 진행하게 된다. 대사증후군(또는 인슐린 저항

성 증후군)의 진정한 의미는 이러한 인슐린 저항성이 다른 대사장애 질환, 즉 비만(특히 복부), 이상지질혈증, 고혈압, 당뇨병 등과 최종적으로 이환율이나 사망률을 좌우하는 심혈관계 죽상경화증으로 연결된다는 것이다.

지방간은 간세포에 중성지방이 5% 이상 축적된 것으로 조직학적으로 미세수포성(microvesicular)과 거대수포성(macrovesicular) 지방간으로 분류한다. 주요원인은 음주 이외에 약제나 대사증후군과 관련이 있다. 대사증후군과 관련이 많은 것으로 알려진 비알코올성 지방간 질환은 미국에서 성인인구의 20%에서 나타나며, 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)의 유병률은 2~3%로 알려져 있다[4]. 비알코올성 지방간은 비만인의 76%에서 나타난다고 되어있고, 간내의 중성지방의 침착과 인슐린 저항성과의 관계가 알려지면서 간내 지방 침착의 원인과 그에 대한 결과에 대해 관심이 많아지고 있다. NAFLD는 음식의 형태로 섭취된 지방이 원활히 대사되지 못하여 중성지방의 형태로 간세포 전반에 걸쳐 축적되는 상태를 말하며, 이는 신체 대사이상으로 식사 후 장에서 흡수되는 지방과 말초조직으로 운반되어 오는 지방, 그리고 간자체에서 합성되는 지방 사이의 평형이 깨져 간세포에 지방질이 축적되어 발생하는 것으로 알려져 있다[5]. 지방 축적을 초래하는 일차적인 대사장애의 원인은 인슐린 저항성과 간 지방대사 장애라고 할 수 있다. 인슐린 저항성으로 인해 지방세포에서 인슐린에 의해 억제되어 있던 호르몬 민감성 리파아제(hormone sensitive lipase HSL)이 활성화되면 지방세포 내 중성지방은 지방산 형태로 혈중으로 방출된다[6]. 이렇게 방출된 혈액 내의 과잉 유리지방산은 간내로 유입이 증가하게 되면 이것이 간내 지방축적의 60~80%를 차지하게 된다. 또한 인슐린 저항성으로 인한 고인슐린혈증과 포도당의 증가로 인해 간세포에서 SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein-1) 및 ChREBP (carbohydrate response element binding protein)의 발현이 증가하

고 그로 인해 간세포 내의 ACC1, FAS, SCD-1같은 지방생성효소(lipogenic enzyme)의 mRNA발현이 증가되면서 간내 축적지방의 25%정도를 차지하는 간내 지방산의 생합성(de novo lipogenesis)이 증가하게 된다. 한편 인슐린 저항성은 미토콘드리아의 기능 장애를 초래함으로써 베타 산화 작용이 감소하고, 따라서 증가된 간내 지방산의 이용이 줄어들고 지방산이 acyl-CoA에 결합을 하게 되고 중성지방 형태로 간내에서의 저장이 증가하게 된다. 이에 따라 초저밀도(VLDL) 콜레스테롤이 과다 생산되어 고중성지방혈증이 유발된다[7,8].

체내 에너지 과잉으로 인한 비만이 대사증후군과 비알콜성 지방간의 주요 원인중의 하나라고 볼 때 이런 체내 지방부담을 줄이는 중요한 방법이 운동이다. 규칙적인 신체운동은 체지방을 줄이는 최선의 방법일 뿐만 아니라 인슐린 감수성도 증가시킨다. 이는 운동을 통해서 첫째로, 근육조직에서 TCA 회로에 관여하는 효소들의 활성 증가와 포도당 신호전달 체계(glucose signal transduction)의 활성증가로 인해 GLUT-4와 IRS-1의 발현을 증가시키므로 근육에서의 포도당과 유리지방산의 이용을 촉진하게 되며, 둘째로, 체지방이 줄고 지방조직의 크기가 줄어들면서 지방세포에서 분비되는 혈장 내 TNF- $\alpha$ 가 감소하게 되고 그로 인한 아디포넥틴(adiponectin)의 증가가 인슐린 감수성을 증가시킨다고 생각된다. 또한 지속적 운동은 피하지방 조직보다는 복부지방의 지방분해를 더욱 더 촉진시키는데 이는 베타 아드레날린성 자극을 증가시키고 이로 인한 내장(후복막) 지방조직에서 지방분해가 활발하게 증가되어 간으로의 이동이 증가된 결과로 생각된다[9]. 하지만, 이번에 게재된 이 등의 논문에서는 운동에 의한 내장지방 및 피하지방의 감소는 뚜렷하지 않았고 부고환 지방만 감소효과가 있었다[10]. 약간의 고혈압 개선 효과도 보인다고 알려져 있는 운동은 혈장 내 중성지방 수치의 감소와 혈장 내 고밀도 콜레스테롤의 증가를 가져온다. 따라서 운동만으로도 전반적인 대사증후군의 지표들을 개선시킴으로서 결국 동맥경화로의 진행을 예방할 수 있을 것으로 생각된다.

인슐린 저항성의 또 다른 증상인 비알콜성 지방간에 있어서도 운동이 영향을 미치는데, 정확한 기전은 알려져 있지 않으나, 운동이 간에서의 AMPK (AMP-activated protein kinase)의 활성을 증가시킴으로 인해 지방의 산화를 증가시키고, 지방의 합성을 방해한다고 제안되어진 바 있다[11]. AMPK 활성 증가에 의해 SREBP1c의 발현이 감소하고, 이는 lipogenic enzyme인 ACC1과 FAS 활성의 감소를 일으키고 이로 인해 간내 지방 합성을 줄이고[12], 또한 AMPK의 활성증가로 인해 malonyl CoA에 의해 억제되어 있던 베타 산화 작용의 속도조절 효소인 carnitine palmitoyl transferase-1 (CPT-1)이 활성화됨으로서 지방산의 미토콘드리아로의 이동이 증가하여 지방산화 증가를 일으킨다고 알

려져 있다[13].

PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors)는 에너지 균형을 조절하는 핵에 존재하는 호르몬 수용체 중의 하나로 PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$ , PPAR $\gamma$ 가 알려져 있다. PPAR $\alpha$ 는 주로 지방산의 물질대사를 조절하는 간, 신장, 심장, 골격근 등에 분포하는데 특히 간에서 지방간의 대사를 조절한다. PPAR $\alpha$  촉진제 중의 하나로 알려진 fenofibrate는 중성지방은 감소시키고 고밀도지단백 콜레스테롤은 증가시키며 저밀도지단백 콜레스테롤에 대해서도 감소효과를 보인다. 이러한 효과들은 지방산의 산화 증가, lipoprotein lipase (LPL)의 증가, 그리고 apo-CIII의 발현감소로 인해 VLDL의 생성이 줄어들고 LPL에 의한 중성지방 풍부 지단백(TG-rich lipoprotein)의 catabolism 증가에 의한 것이다. 또한, 고밀도지단백 콜레스테롤 증가는 apo-AI과 apo-AII의 발현 증가에 의한 것이다.

지방 및 지단백 대사 이외에 PPAR $\alpha$ 가 비만과 관련될 수 있다는 결과 등이 보고되고 있다. 몇몇 연구들에 의하면 PPAR $\alpha$  null 생쥐는 fibrate에 반응하지 못하고, target enzyme의 유전자들을 발현시키지 못하여 궁극적으로 시간이 지남에 따라 비만이 되며[14], 당뇨병, 비만, 인슐린 저항성을 가진 실험동물과 고지방 식이를 섭취한 C57BL/6 생쥐에 fenofibrate를 처리하였을 때 몸무게가 감소함으로써 PPAR $\alpha$ 와 비만의 관련성을 제시한 바 있다[15,16]. PPAR $\alpha$  agonist인 fenofibrate는 수용체와 결합하여 FAT/CD36과 CPT-1같은 유전 물질의 전사를 촉진하여 지방산의 섭취증가(특히 간세포 내로의)와 미토콘드리아에서의 지방산의 산화 작용을 증가시키게 되는데[17], 이를 통해 혈중 중성지방의 감소를 가져오고, 혈중 중성지방의 지방세포로의 저장이 줄게 되고, 따라서 fenofibrate가 체지방의 감소 및 체중감소에 역할을 할 것으로 생각된다. Lee 등[18]의 연구에 의하면 fenofibrate (100 mg/kg/day)가 OLETF 쥐의 모든 지방조직(피하지방, 장간막, 후복막, 부고환)에서 지방을 감소시킴을 보고한 바 있고, Srivastava 등[19]도 LDL receptor deficient mice에서 fenofibrate의 치료에 의해 전체 체중과 부고환 지방 및 장간막의 지방의 감소를 보고하였다. 이러한 fenofibrate의 체지방 감소효과들은 이번 호에 게재된 논문에서도 확인할 수 있었다.

또한, fenofibrate는 간세포 내에서 지방산의 산화 반응에 관여하는 효소들(L-FABP, CPT-1, AOX 등)의 활성을 증가시키는데 그로 인해 지방산의 산화 반응을 증가시키고 이로 인해 간내에서 지방산의 이용을 증가시키고 간세포 내 중성지방의 축적을 감소시켜서 지방간을 호전시킨다고 알려져 있다[20].

이번호에 게재된 “OLETF rat에서 fenofibrate와 운동이 대사성 증후군과 지방간에 미치는 영향” 논문은 fenofibrate가 단독 또는 운동과의 병합 요법에 의해 대사증후군의 여

러 요소들의 개선 및 인슐린 저항성의 개선, 그로 인한 지방간의 개선에 도움이 된다는 내용이다[10]. 인간의 대사증후군과 비슷한 양상을 보이는 OLETF rat에서 5주간의 운동요법 및 fenofibrate (100 mg/kg/day) 투여 후에 여러 지표들의 개선이 관찰되는데, 운동 단독의 효과는 체지방 중 부고환의 지방감소 및 중성지방의 감소, HOMAIR의 개선 등에 국한되어 관찰되었고, 음식섭취량과 전체체중, 전체지방, 피하지방, 내장지방, 혈당, 렙틴(leptin)수치, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 지방간의 정도에 있어서는 fenofibrate 단독 치료군과 운동과 fenofibrate 병합 치료군에서 모두 의미있는 개선 정도를 보였다. 이러한 결과는 비알콜성 지방간의 개선을 위해 사용된 기존의 PPAR $\gamma$  agonist, metformin, 항산화제 (예: vitamin C/E), 간보호제 및 statin 등과 더불어 fenofibrate가 비알콜성 지방간뿐만 아니라 대사성 증후군의 개선에도 사용되어질 수 있는 하나의 근거가 될 수 있겠다. 한편, 운동 단독 및 fenofibrate 투여에 추가된 운동의 효과는 크지 않았다. 그러나 Perseghin 등[21]의 보고에서는 인간에서 높은 정도의 운동량에서만 지방간의 개선 정도가 차이가 났고, Gauthier 등[22]에 의해서도 rat에서 8주의 운동 후에는 지방간의 감소효과를 보고한 바 있다. 논문의 저자들은 fenofibrate에 의한 대사성 증후군 및 비알콜성 지방간의 개선 이유로 렙틴(leptin) 저항성의 개선을 하나의 이유로 제시하였는데 Srivastava 등[19]도 여러 종류의 mice와 rat 등에서 fenofibrate 치료 시 인슐린 감수성의 증가가 관찰되고 고지방식이에 의해 증가되어 있던 렙틴의 농도가 현저히 감소함을 보고한 바 있다. 따라서 adiponectin, leptin, TNF- $\alpha$  등을 포함한 여러 cytokine과 대사증후군, 지방간과의 연관성에 대해 동물뿐만 아니라 사람을 대상으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

운동에 의한 대사성 증후군 지표들의 개선 효과 및 체지방의 감소효과, 지방간의 개선은 운동과 PPAR $\alpha$  agonist인 fenofibrate를 병용했을 경우 현저한 것으로 나타났는데 이는 운동과 fenofibrate를 병행하였을 경우 지속적인 운동으로 인해 지방세포로부터 간으로의 지방산의 수송증가가 지속되면서 충분한 지방산을 공급받은 간세포 내에서 fenofibrate와 운동의 지방산 산화 작용의 촉진작용이 극대화됨으로써 지방조직의 감소 및 지방간의 개선, 인슐린 저항성 개선 등 효과가 증가할 수 있다고 생각된다.

## 참 고 문 헌

- Almind K, Bjoorbaek C, Vestergaard H, Hansen T: Aminoacid polymorphisms of insulin receptor substrate-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 342:828-832, 1993
- Vollenwieder P, Menard B, Nicod P: Insulin resistance, defective insulin receptor substrate 2-associated phosphatidylinositol-3' kinase activation, and impaired atypical protein kinase C (zeta/lambda) activation in myotubes from obese patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 51:1052-1059, 2002
- McGarry JD, Dobibins RL: Fatty acid, lipotoxicity and insulin secretion. *Diabetologia* 42:128-138, 1999
- O'connor BJ, Kathamna B, Tavill AS: Nonalcoholic fatty liver (NASH) syndrome, *Gastroenterologist* 5:316-329, 1997
- Diehl AM: Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin liver dis* 19:220-229, 1999
- Sparrow D, Borkan GA, Gerzof SG: Relationship of fat distribution to glucose tolerance. *Diabetes* 35:411-415, 1986
- Michael Roden: Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance: *Nat Clin Prac Endocrinol Metab* 6:335-348, 2006
- Lavoie JM, Gauthier MS: Regulation of fat metabolism in the liver: link to nonalcoholic hepatic steatosis and impact of physical exercise. *Cell Mol Life Sci* 63, 1393-1409, 2006
- Hevener A, Olfesky J: exercise and thiazolidinedione therapy normalize insulin action in Zucker fatty rat. *diabetes* 49:2154-2159, 2000
- Lee KI, Kim JM, Park JY, Kim JW, Mok JY, Park MK, Lee HJ, Hong SH, Wenjun Li, Kim DK: The effect of fenofibrate and exercise on metabolic syndrome and hepatic steatosis in OLETF rats. *J Kor Endocrinol Soc* 22:192-202, 2007
- Carlson CL, Winder WW: Liver AMP-activated protein kinase and acetyl-CoA carboxylase during and after exercise. *J Appl Physiol* 86:669-674, 1999
- Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE: Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 108:1167-1174, 2001
- Park H, Kaushik VK, Constant S, Prentki M, Przybytkowski E, Ruderman N, Saha AK: Coordinate regulation of malonyl-CoA decarboxylase, sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase, and acetyl-CoA carboxylase by AMP-activated protein kinase in rat tissues in

- response to exercise. *J Biol Chem* 277:32571-32577, 2002
14. Costet P, Legendre L, More J, Fdgar A: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha-isoform deficiency leads to progressive dyslipidemia with sexually dimorphic obesity and steatosis. *J Biol Chem* 273:29577-29585, 1998
  15. Guerre-Millo M, Gervois P, Raspe E, Madsen L, Poulain P, Derudas B, Herbert JM, Winegar DA, Willson TM, Fruchart JC, Berge RK, Staels B: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity. *J Biol chem* 275:16638-16642, 2000
  16. Mancini FP, Lanni A, Sabatino L, Moreno M, Giannino A, Contaldo F, Colantuoni V, Goglia F: Fenofibrate prevents and reduces body weight gain and adiposity in diet-induced obese rats. *FEBS Lett* 491:154-158, 2001
  17. Sato O, Kurik IC, Fukui Y, Motijima K: Dual promotor structure of mouse and human fatty acid translocase/cd36 genes and unique transcriptional activation by PPAR  $\alpha$  and  $\gamma$  ligands. *J Biol chem* 277:15703-15711, 2002
  18. Lee HJ, Choi SS, Park MK, An YJ, Seo SY, Kim MC, Hong SH, Hwang TH, Kang DY, Garber AJ, Kim DK: Fenofibrate lowers abdominal and skeletal adiposity and improves insulin sensitivity in OLEFT rats. *Biochem Biophys Res Commun* 296:293-299, 2002
  19. Srivastava RA, Jahagirdar R, Azhar S, Sharma S, Bisgaier CL: Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  selective ligand reduces adiposity, improves insulin sensitivity and inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Mol Cell Biochem* 285:35-50, 2006
  20. Chan L, Wei CF, Li WH, Yang CY, Ratner P, Pownall H, Gotto AM, Smith LC: Human liver fatty acid binding protein cDNA and amino acid sequence. Functional and evolutionary implications. *J Biol Chem* 260:2629-2, 1985
  21. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ragogna F, Ntali G, Esposito A, Belloni E, Canu T, Terruzzi I, Scifo P, Del Maschio A, Luzi L: Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans. *Diabetes Care* 30:683-688, 2007
  22. Gauthier MS, Couturier K, Latour JG, Lavoie JM: Concurrent exercise prevents high-fat-diet-induced macrovesicular hepatic steatosis. *J Appl Physiol* 94: 2127-2134, 2003