

Monosodium Glutamate-비만 흰쥐에서 Paraxanthine이 체지방과 인슐린 감수성에 미치는 영향

송재경 · 박소영 · 김종연 · 김희선* · 김용운
영남대학교 의과대학 생리학교실, 미생물학교실*

Effect of Paraxanthine on Body Fat Reduction and Insulin Sensitivity in Monosodium Glutamate-Obese Rats

Jae-Kyung Song, So-Young Park, Jong-Yeon Kim, Hee-Sun Kim*, Yong-Woon Kim

*Department of Physiology and *Department of Microbiology
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Purpose : To evaluate the effects of body fat reduction on insulin sensitivity, it was measured the glucose disappearance rate, glucose infusion rate, and hepatic glucose production rate after paraxanthine (1,7-dimethylxanthine, metabolite of caffeine) treatment in monosodium-L-glutamate (MSG)-obese rats.

Materials and Methods : Obesity was induced by neonatal (2, 4, 6, 8, 10 days) injection of MSG(4 g/kg, subcutaneously) for 15 weeks. MSG-obese rats showed severe fat deposition in subcutaneous and intraabdominal cavity, shortened body length, normoglycemia, hyperinsulinemia, and high FFA level. Insulin sensitivity was assessed with hyperinsulinemic euglycemic clamp technique under anesthesia with pentothal sodium. Plasma insulin concentration was clamped at 100 μ U/ml by continuous insulin infusion (1.5 mU/kg/min). At steady state, the glucose disappearance rate and glucose infusion rate were decreased and the hepatic glucose production rate was increased in the MSG-obese rats compared to the normal rats.

Results : At 15 weeks of age, paraxanthine (15 mg/kg) was administered with ephedrine (60 mg/kg) via per oral for 15 consecutive days. Body fat mass of the paraxanthine treated rats

was decreased about 29.6% in the MSG-obese and 6.3% in the normal rats compared with the control rats during 15 days. In the paraxanthine treated MSG-obese rats, the fasting insulin level was significantly ($p < 0.05$) decreased and the glucose infusion rate was significantly ($p < 0.05$) increased compared to that of the MSG-control rats, however the glucose disappearance rate showed increasing tendency and the hepatic glucose production rate showed decreasing tendency compared to that of the MSG-control rats.

Conclusion : These results suggest that paraxanthine exerts an anti-obesity effect and improve insulin sensitivity in rats with MSG-induced obesity.

Key Words : MSG-obese rats, Paraxanthine, Insulin sensitivity

서 론

비만과 당뇨병의 관계에 관한 많은 연구^{1,2)}가 발표되어 왔으며 특히 서구에서는 인슐린비의존형 당뇨병 (non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)의 약 80%가 비만형 당뇨병이며, 비만 자체로도 인슐린의 감수성이 감소하여 IGT (impaired glucose tolerance) 상태에 이른다고 한다. 비만이 NIDDM의 위험인자임은 전향적인 연구^{3,4)}에 의해서도 밝혀졌으며, 근래에는 비만이, 인슐린 저항성, 지방대사이상, 고혈압, 관상동맥경화증 등과 함께 인슐린 저항성 증후군(insulin resistance syndrome)을 구성하는 것으로 보고⁵⁾되고 있다. 또한 이들 질환은 상호간에 연관성이 많아서 유사한 환경에서 유발된다는 “common soil”의 개념이 주장⁶⁾되고 있어서, 이들의 공통된 환경이나 유발인자에 관하여 많은 관심이 모아지고 있다. 현재까지 비만성 당뇨에서 흔히 볼 수 있는 고인슐린증이 인슐린 저항성 증후군의 가장 대표적인 유발인자로 알려져 있는데 고인슐린증은 신장에서의 Na^+ 과 수분의 재흡수, 교감신경의 활동도, 및 Na^+ - H^+ pump의 활동도를 증가시

켜서 sodium의 배설을 감소시키고,^{7,8)} 혈관 평활근의 Na^+ - K^+ ATPase의 활동도가 감소하여 세포내 Ca^{++} 의 축적이 증가되어 혈관수축이 초래되며,^{9,10)} angiotensin II와 같은 vasopressor에 예민하게 반응하여^{11,12)} 고혈압을 유발하며, 지방침착을 증가시켜 비만과 고지방혈증을 초래하는 것으로 알려져 있다. 그러나 인슐린 자체가 이러한 병리현상의 직접적인 원인이 되는지에 관해서는 아직 논란이 있다. 역학조사^{13,14)}에서는 인슐린 자체로 합병증이 증가하지 않는다고 하였으나 이 연구들의 대상은 외부에서 주입한 인슐린에 의한 효과이기 때문에 체내에서 분비된 인슐린에 의한 효과를 그대로 반영하기 어려운 점이 있다. 또다른 유발인자로 고인슐린 증과도 관련이 많은 비만을 들 수 있다. 비만은 비만세포에서 유리지방산 유리가 증가되어 발생하는 lipotoxicity^{15,16)}에 의하거나, 비만 지방세포에서 발현되는 tumor necrosis factor- α (TNF- α)가 주위의 근육세포에 작용하여 인슐린 저항성을 유발하는 기전¹⁷⁾으로 이들 질환과 연관을 갖는데, 공복시 고인슐린증을 나타내며 당부하시 인슐린의 분비반응이 증가해 있다. 비만과 고인슐린증은 서로 연관이 많지만 어느

것이 선행하고 결과로 발생하는지 또는 동반하는지는 아직 명확하지 않다. 비만 중에서 특히 복부비만은 당뇨병과 심혈관계 합병증과 관련이 많다고 보고^{18, 19)} 되었는데, 복강내 지방세포가 다른 부위의 지방세포에 비하여 중성지방 섭취와 glucocorticoid receptor가 더 많고,²⁰⁾ lipoprotein lipase activity가 더 높으며,²¹⁾ norepinephrine에 대한 감수성도 높고,²²⁾ 인슐린의 지방분해억제 효과가 감소되어,²³⁾ 지방의 순환 (turn over)이 빠르고 유리지방산의 분비가 증가하여 lipotoxicity가 발생한 결과라고 한다.

비만은 유전적 결함, 환경의 변화, 및 섭식과 대사에 관련있는 조직의 이상으로 인하여 발생할 수 있다.^{24, 25)} 근래에 신생 실험동물 (neonate)에 흥분성 신경전달물질인 monosodium glutamate (MSG)를 주사하여 쉽게 비만모델을 만드는 방법이 사용되고 있는데, MSG는 발육중인 신경세포의 glutamate 수용체 (N-methyl-D-aspartate receptor)에 작용하여 이 수용체와 연결된 voltage-dependent Ca^{++} 통로로 Ca^{++} 의 세포내 유입을 증가시켜 세포독성을 나타낸다.²⁶⁾ 이 결과로 시상하부 arcuate nucleus와 ventromedial nucleus에 선택적인 손상이 나타나 성장 호르몬 유리 호르몬 (growth hormone releasing hormone)이 감소하여 성장호르몬 부족형 비만이 발생하며^{27, 28)} 내분비대사적인 측면의 비만 연구에 많이 사용되고 있다.

체중을 감소시키기 위한 방법으로 운동과 식이요법이 광범위하게 이용되고 있으며 그외에 약물요법이 개발되고 있다. 약물요법은 지방분해와 열발생을 증가시켜서 체중을 감소시키는 방법 (예: 비선택적 β -adrenergic agonist, β_3 -adrenergic agonist, caffeine 등)과 중추신경계의 흥분을 통한 방법 (예: amphetamine) 등이

알려져 있다.

본 연구에서는 비만의 신체·대사적인 특성과 약물요법으로 체지방을 감소시켰을 때 이들이 어떻게 변화하는지를 알아보기 위하여, 신생쥐에 MSG를 투여하여 유도한 비만쥐의 신체적, 대사적인 특성과 인슐린 감수성을 관찰하고, caffeine의 대사산물 중에서 지방분해와 열발생을 증가시키는 것으로 알려진 paraxanthine과 그 효과를 증폭시키기 위한 ephedrine을 투여하였을 때 체지방감소 효과와 비만으로 인한 대사 이상과 인슐린 저항성의 개선 효과를 분석하고자 하였다.

재료 및 방법

실험동물 : 실험동물은 Sprague-Dawley종 흰쥐를 사용하였으며, 암수 구분없이 태어난 직후 정상군과 MSG 처치군으로 나누고 각 군에서 15주령에 대조군과 paraxanthine 투여군으로 다시 세분하였다. 대조군과 paraxanthine 투여군을 구분할 때 두 군간의 체중 차이가 없도록 하였다. 신장은 몸과 꼬리로 나누어서 길이를 측정하였으며 몸 길이는 실험쥐의 아랫니 끝에서 항문까지의 길이로, 꼬리 길이는 항문에서 꼬리 끝까지의 길이로 하였다.

비만의 유도 : 신생흰쥐에 MSG (4mg/g BW)를 생후 2, 4, 6, 8, 10일에 각각 피하주사하여 15주 후에 비만쥐로 사용하였다. 정상군은 같은 시기에 hyperosmotic saline (0.01 ml 10% sodium chloride/g BW)을 피하주사하였다. MSG 투여 15주부터 paraxanthine (1,7 dimethylxanthine, Sigma chemical co.)을 phosphate buffer에 녹여 15 mg/kg의 용량으로 ephedrine (60 mg/kg)과 함께 매일 경구로 15일간 강제 투여하였으

며 인슐린 감수성 측정은 마지막 투여 48시간 후에 시행하였다. Paraxanthine은 caffeine의 대사산물로서 지방분해와 열발생으로 체지방을 감소시키기 위하여, ephedrine은 교감신경계에 작용하여 norepinephrine을 유리시킴으로서 지방세포에서 paraxanthine의 효과를 증폭시키기 위하여 사용하였다.

체지방의 측정 : 지방조직을 피하지방과 복강내지방으로 구분하여 측정하였다. 피하지방은 실험쥐의 겨드랑이에서 서혜부에 이르는 부분의 지방을, 복강내지방은 복강내의 지방을 모두 적출하여 무게를 측정하고 분석에 사용하였다. 체지방을 측정하기 위하여 피하지방과 복강내지방은 육안적으로 관찰되는 모든 지방을 적출하는 것을 원칙으로 하였다.

인슐린 감수성의 측정 : 고인슐린 정상혈당 고정실험(hyperinsulinemic euglycemic clamp technique)으로 인슐린 감수성의 측정하였는데 그 과정은 다음과 같다.

실험동물은 오전 8시부터 7시간 금식시킨 후 pentothal sodium (40 mg/kg, intraperitoneal)으로 마취하고 우측 외경정맥과 좌측 대퇴동맥에 삽관 (Tygon tube, OD, 1.0 mm; ID, 0.33 mm)하여 실험을 시행하였다. 동맥으로 삽입된 관으로는 채혈을 하고 정맥에 삽입된 관을 통해서 인슐린, 포도당, 및 방사성 동위원소 등을 주입하였다. 인슐린은 priming dose (30 mU/kg)에 이어 일정한 속도 (1.5 mU/kg/min)로 계속 주입하여 약 100 μ U/ml에 고정하고자 하였다. 당이동을 측정하기 위한 표지자로는 3 H-glucose를 사용하였으며 infusion pump (IITC, USA)를 이용하여 priming dose (12 mCi/kg)에 이어 일정한 속도 (0.6 μ Ci/kg/min)로 주입하였다. 혈당은 포도당을 5~10분 단위

로 반복 측정한 값에 따라 주입속도를 조절하여 80 mg/dl에 고정하였으며 인슐린, 혈당, 그리고 포도당 주입율이 평형상태에 도달한 60, 80, 90분에 혈장의 3 H-glucose 활동도를 측정하여 당제거율을 계산하고 이를 말초조직의 인슐린 감수성 지표로 삼았다. 또한 당제거율과 포도당 주입율을 이용하여 간에서의 당생성율을 계산하여 간 조직의 인슐린 감수성의 지표로 삼는다. 혈액과 혈장의 포도당 농도는 glucose analyser (Sideick 1410, YSI)를 사용하여 측정하였다.

인슐린 감수성 지수로는 당제거율 (disappearance rate of glucose, Rd)을 사용하였으며 아래의 식으로 계산한다. 간의 인슐린 감수성은 간의 당생성율 (hepatic glucose production rate)로 평가하였으며 당제거율에서 포도당 주입율을 뺀 값으로 하였다.

$$Rd = \frac{\text{Isotope infusion rate}}{\text{Specific activity of glucose}}$$

(Specific activity of glucose
=Radioactivity/Plasma glucose concentration)

고인슐린 정상혈당 고정실험이 끝난 직후 간, 각부 지방조직 및 골격근(가자미근, 적색 및 백색 비복근)에서 3 H-glucose 활동도를 측정하여 생리학적인 인슐린 농도에서 각 조직으로의 당섭취를 측정하였다. 조직으로의 당섭취량은 90분간 주입한 포도당량과 방사능 활동도의 비와 조직에서 측정된 3 H-glucose의 활동도를 곱한 값으로 정하였다. 방사능 활동도는 100~200 mg의 조직을 counting vial에 넣고 1 ml의 Solvable (NEN)을 넣고 24시간 실온에서

방치하여 조직을 녹인 다음 liquid scintillation cocktail을 5 ml 넣고 liquid scintillation counter (Wallac 1410, Pharmacia, Sweden)로 측정하였다. Color quench는 자동으로 되게 하였다.

인슐린, 유리지방산, 중성지방 및 총 콜레스테롤 농도의 측정: 인슐린은 anti-insulin antibody를 이용한 방사면역측정법으로 측정하였으며 유리지방산, 중성지방 및 총 콜레스테롤은 kit를 사용하여 정량하였다.

자료의 분석: 성적은 평균±표준오차로 나타내었으며 각 군 간의 비교는 SPSS/PC+를 이용한 t-test로 처리하였다.

성 적

체중 (g)은 그림 1과 같이 생후 2일째에 정상군이 7±0.3, MSG 투여군이 7±0.1로 두 군 간에 차이가 없었으나 7주령에서 MSG 투여군이 131±5.0으로 정상군의 172±11.4에 비하여 유의하게 ($p<0.05$) 낮았으며 이러한 경향은 9주까지 계속되었다. 12주령과 15주령에서 MSG 투여군의 체중은 각각 244±11.2와 277±18.0으로 정상군의 284±17.1과 321±37.9에 비하여 유

의한 차이는 없었으나 낮은 경향이였다.

Paraxanthine을 투여한 15일간의 체중 변화를 그림 2에 나타내었는데 정상군은 15주령에서 15일동안 22 gm이 증가하여 6.8%의 체중 증가를 보였으며, paraxanthine 투여로 22 gm이 낮아져서 6.8%의 감소를 나타내었다. MSG 비만군은 15주령에서 15일간 25 gm이 증가하여 8.8%의 증가를 보였으며 paraxanthine 투여로 15 gm이 감소하여 5.3%의 감소를 나타내었다.

실험군의 신체적인 특성은 표 1에서 보는

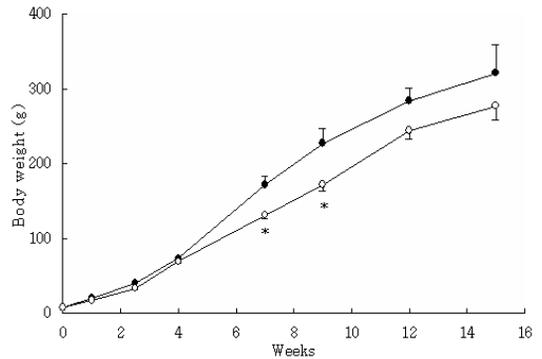


Fig 1. Changes of body weight in normal (closed circle) and MSG-treated rats (open circle) from birth to 15 weeks of age. * $p<0.05$ vs normal.

Table 1. Effects of paraxanthine on body weight, fat mass, and length of body and tail in normal and MSG-obese rats

Groups	No.	Body wt.	Fat mass(g)		Length(cm)	
			Subcut.	Intraabd.	Body	Tail
Normal						
Control	8	310±30.2	3.5±0.30	10.8±2.34	21.7±0.95	19.2±0.79
Paraxanthine	4	312±27.9	4.2±0.58	9.2±3.05	22.4±1.12	19.5±0.89
MSG-obese						
Control	6	304±20.82	4.9±2.51**	26.2±4.47*	19.4±0.71	13.4±0.80**
Paraxanthine	5	265±17.71	7.8±1.54**	18.2±2.50*	20.2±0.85	15.1±0.56**

Values are mean±SE. No., number of cases; Subcut., weight of adipose tissue on the inguinal subcutaneous tissue; Intraabd., weight of adipose tissue in the intraabdominal cavity. * $p<0.05$, ** $p<0.01$ vs normal control.

바와 같이 MSG 비만군에서 같은 주령의 정상군에 비하여 현저한 지방축적을 볼 수 있었으며 지방의 무게 (gm)는 피하지방과 복강내지방 모두에서 증가하였는데 특히 피하지방이 24.9 ± 2.51 으로 정상대조군의 3.5 ± 0.30 에 비하여 유의하게 ($p < 0.01$) 증가하였다. MSG 비만쥐에서 paraxanthine의 투여로 피하와 복강내 지방 무게가 대조군에 비하여 유의한 차이는 아니었으나 감소하는 경향을 보였으며 감소정도는 29.6%이었으나 정상군에서는 6.3% 감소하는데 그쳤다. MSG 비만군에서 몸길이성장은 지연되었으며 특히 꼬리의 길이가 유의하게 ($p < 0.01$) 짧은 것을 관찰 할 수 있었다(Table 1).

각 실험군의 대사적 특성을 표 2에 나타내었다. 기초상태 혈당은 각 군간에 유의한 차이가 없었으나 인슐린 농도($\mu\text{U/ml}$)는 MSG 대조군이 56.9 ± 6.69 로 정상 대조군의 29.4 ± 4.34 에 비하여 유의하게 ($p < 0.05$) 증가하였으며, paraxanthine의 투여 후 35.6 ± 3.54 로 유의하게 ($p < 0.05$) 감소하였으나 정상대조군보다는 높은 값을 나타내었다. 혈중 유리지방산의 농도(mEq/l)는 정상대조군이 788 ± 184.7 인데 비하여 MSG 대조군은 2038 ± 273.8 로 유의하게 ($p < 0.05$) 증

가하였으며 paraxanthine의 투여 후 1407 ± 180.4 로 감소하는 경향을 보였다. 혈중 중성지방(TG)과 콜레스테롤 역시 정상대조군에 비하여 MSG 대조군에서 유의하게 ($p < 0.05$) 증가하였으며 paraxanthine의 투여 후 감소하는 경향을 보였다.

인슐린예민도를 알아보기 위하여 고인슐린 정상혈당 고정실험을 시행하였으며 그 결과를 표 3에 나타내었다. 평형상태(steady state)의 인슐린 농도와 혈당은 각 군 간에 유의한 차이가 없었다. 고인슐린 정상혈당 고정실험에서 평형상태의 혈당을 유지하기 위하여 주입한 포도당 주입속도($\text{mg/kg} \cdot \text{min}$)는 MSG 대조군이 6.75 ± 0.975 로 정상대조군의 13.04 ± 0.547 에 비하여 현저히 ($p < 0.01$) 낮았다. 당제거율($\text{mg/kg} \cdot \text{min}$)은 MSG 대조군이 9.08 ± 0.546 로 정상대조군의 11.87 ± 0.263 에 비하여 유의하게 ($p < 0.05$) 감소하여 인슐린 저항성을 나타내었다. 당제거율은 MSG paraxanthine군에서 10.35 ± 0.358 로 증가하는 경향을 나타내었으나 정상대조군의 수준에는 이르지 못하였다. 간의 당생성율은 MSG 대조군이 2.33 ± 0.419 으로 정상대조군의 -1.17 ± 0.270 에 비하여 현저히 ($p < 0.01$) 증가하였으나

Table 2. Effects of paraxanthine on fasting blood glucose (FBG), plasma insulin (FPI), free fatty acid (FFA), triglyceride (TG), and total cholesterol (Chol) in normal and MSG-obese rats

Groups	No.	FBG mg/dl	FPI $\mu\text{U/ml}$	FFA mEq/l	TG mg/dl	Chol mg/dl
Normal						
Control	8	71 ± 1.2	29.4 ± 4.34	788 ± 184.7	75 ± 13.7	72 ± 10.2
Paraxanthine	4	71 ± 1.4	25.9 ± 0.67	743 ± 156.2	63 ± 10.5	63 ± 9.2
MSG-obese						
Control	6	73 ± 3.7	$56.9 \pm 6.69^*$	$2038 \pm 273.8^*$	$119 \pm 28.0^*$	$179 \pm 17.4^*$
Paraxanthine	5	72 ± 4.8	$35.6 \pm 3.54^\#$	1407 ± 180.4	105 ± 22.5	102 ± 15.8

Values are mean \pm SE. No. indicates number of cases. * $p < 0.05$ vs normal control, # $p < 0.05$ vs MSG control.

Table 3. Effects of paraxanthine on steady state values of insulin (SSPI), blood glucose (SSBG), glucose infusion rate (SSGIR), glucose disappearance rate (Rd), and hepatic glucose production rate (HGP) during hyperinsulinemic euglycemic clamp studies in normal and MSG-obese rats

Groups	No.	SSPI μU/ml	SSBG mg/dl	SSGIR mg/kg · min	Rd mg/kg · min	HGP mg/kg · min
Normal						
Control	8	117.2±11.17	79±0.9	13.04±0.547	11.87±0.263	-1.17±0.270
Paraxanthine	4	108.8±8.70	79±1.0	11.98±0.628	11.77±0.343	-0.21±0.297
MSG-obese						
Control	6	118.9±9.31	81±0.70	6.75±0.975**	9.08±0.546*	2.33±0.419**
Paraxanthine	5	115.4±14.33	81±1.20	8.85±0.709*	10.35±0.358	1.50±0.564

Values are mean±SE. No indicates number of cases. *p<0.05, **p<0.01 vs normal control.

paraxanthine의 투여로 1.50±0.564으로 감소하는 경향을 나타내었다.

90분간의 고인슐린 정상혈당 고정실험이 끝난 후 각 조직으로 섭취된 ³H-glucose의 양을 측정하여 포도당량으로 환산한 결과를 표 4에 나타내었다. MSG 대조군에서 간과 골격근으로의 당섭취는 정상대조군과 유의한 차이가 없었으나 감소하는 경향이였다. 지방으로의 당섭취는 MSG 비만군에서 정상군에 비하여 유의하게 (p<0.05) 감소하였다. 정상대조군에서 근육으로의 당섭취 (μg/100 mg)는 근섬유의 특

성에 따라 차이가 있어서 적색 비복근이 95±8.9로 가장 많았으며 가자미근이 80±8.5, 백색 비복근이 64±3.8의 순이었다.

고 찰

본 연구에서 신생쥐에 MSG를 투여한 결과 15주령에 육안적인 비만이 나타났으나 성장은 억제되어 몸의 길이가 짧았으며 특히 꼬리의 길이가 현저히 짧았다. 공복시 혈당은 변화가 없었으나 고인슐린증을 나타내었으며 유리지방

Table 4. Effect of paraxanthine on the calculated amounts of glucose uptake during hyperinsulinemic euglycemic clamp studies in liver, adipose tissues, and muscles of normal and MSG-obese rats
μg/100 mg

	No.	Liver	Subc	In-abd	Sol	GR	GW
Normal							
Control	8	137±10.9	61±7.5	39±4.4	80±8.5	95±8.9	64±3.8
Paraxanthine	4	154±10.5	52±9.3	46±15.2	89±11.7	88±7.3	72±3.9
MSG-obese							
Control	6	94±21.6	19±3.6*	15±3.2*	62±8.8	65±16.5	54±10.8
Paraxanthine	5	160±30.4	26±2.2*	20±2.3*	72±8.7	77±12.7	58±8.3

Values are mean±SE. No indicates number of cases. Subc, subcutaneous adipose tissue; In-abd, intraabdominal adipose tissue; Sol, soleus; GR, red gastrocnemius; GW, white gastrocnemius. *p<0.05 vs normal control.

산, 중성지방, 콜레스테롤농도는 모두 정상대조군에 비하여 증가하였다.

신생쥐에서 MSG를 투여하면 시상하부에서 성장호르몬유리호르몬(GHRH)을 분비하는 arcuate nucleus에 영구적인 손상을 일으키며²⁷⁾ ventromedial nucleus (VMN)의 RNA 양을 감소²⁸⁾시키는 변화를 초래하여, GHRH 생성이 감소하고 결과적으로 성장호르몬의 분비가 감소하며 IGF-1(insulin-like growth factor-1)이 감소²⁹⁾하게 된다. 그러나 갑상선 호르몬 (T4)의 감소는 없으며,³⁰⁾ 시상하부-뇌하수체-갑상선의 내분비 조절 축은 손상 되지 않은 것으로 보고³¹⁾되어 MSG에 의한 비만은 시상하부의 손상에 기인하지만 성장 호르몬에 선택적인 것으로 생각된다. 시상하부의 paraventricular nucleus에서 neuropeptide Y가 증가하면 음식 섭취가 증가하고 열발산이 감소하며 인슐린과 corticosterone이 증가하는 비만이 발생하여³²⁾ 본 연구에서 사용된 MSG 비만 모델과 유사한 양상을 나타내지만 MSG 비만쥐는 주된 병소가 시상하부의 arcuate nucleus와 VMN이고 lateral hypothalamic nucleus는 영향을 받지 않는 점²⁸⁾과 오히려 음식섭취가 감소한다 (hypophagic)는 보고³³⁾로 미루어 neuropeptide Y를 매개로 하지는 않는 것으로 사료된다.

비만은 소모되는 열량에 비하여 유입되는 열량이 더 많은 경우에 발생하는데 비만인은 공통적으로 교감신경에 대한 반응이 둔화되어 있으며 열발생이 감소되어 있다.²⁹⁾ 체중을 조절하기 위하여 열발생을 증가시키는 약물이 사용되어 왔는데 가장 대표적으로 caffeine³⁴⁾과 교감신경계에 작용하는 약물³⁵⁾이 있으며 최근에는 brown fat에 존재하는 β_3 -adrenergic agonist³⁶⁾가 개발되었다. 이들은 지방세포에 작용하여

세포내 cAMP를 증가시킴으로써 지방의 산화를 증가시켜 열발생을 증가시키는 효과가 있다. 교감신경계에 작용하는 약물은 수용체와 결합하여 adenylate cyclase를 활성화 시킴으로써 세포내 cAMP를 증가시키고, caffeine은 cAMP를 분해하는 phosphodiesterase를 억제하여 세포내 cAMP를 증가시키기 때문에 caffeine과 norepinephrine은 상승 효과(synergistic effect)를 나타낸다. Caffeine은 몸속에 흡수되어서 paraxanthine, theobromine, theophylline로 대사되어 caffeine과 유사한 열발생과 지방분해 효과를 나타내는데^{37, 38)} 간에서 demethylation되어 생긴 대사산물의 70~80%가 paraxanthine이다.³⁹⁾ 본 연구에서는 열발생과 지방분해를 증가시키기 위하여 paraxanthine과 norepinephrine의 유리를 증가시키는 ephedrine을 함께 사용하였다. Paraxanthine과 ephedrine은 지방분해와 열발생에 상승효과를 나타내며 수축기혈압을 증가시키지만 장기간의 사용으로 심혈관계의 과민반응은 없어지는 것으로 보고⁴⁰⁾되고 있다. 본 연구에서는 paraxanthine과 ephedrine의 급성 효과가 실험에 영향을 미치는 것을 방지하기 위하여 15일간 투여 후 48시간이 경과한 후에 고인슐린 정상혈당 고정실험을 시행하였다. Paraxanthine의 약물역동(pharmacokinetic)은 15 mg/kg을 정맥주사했을때 혈중 농도는 20 $\mu\text{g/ml}$ 이 되며 1 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 감소되는데 6시간이 걸리는 것으로 보고⁴¹⁾되었다. MSG 비만쥐에서 15일간의 paraxanthine과 ephedrine의 사용으로 투여전보다 5.3%의 체중이 감소하여 같은 기간의 대조군 체중증가 (8.8%)를 고려하면 14.1%의 체중감소를 나타내었는데, 체지방은 이보다 많은 29.6%의 감소를 보여서 체중의 감소가 주로 체지방의 감소이고 상대적

으로 지방을 제외한 체중(fat-free mass)은 보존되는 현상을 관찰하였다. 지방 감소는 피하지방과 복강내 지방에서 비슷하여 부위별로 특이적으로 작용하지는 않았다.

MSG 비만군에서 기초상태 혈당은 정상대조군과 차이가 없었으나 인슐린 농도는 2배 가까이 증가하는 고인슐린증을 나타내어서 다른 보고들^{31, 42)}과 일치하는 결과를 보였다. 그러나 고인슐린증은 15일간의 paraxanthine투여로 유의하게($p < 0.05$) 감소하였으나 정상군의 수준에는 이르지 못하였다. 공복시 유리지방산 농도는 인슐린 농도와 마찬가지로 MSG 비만군에서 유의하게($p < 0.05$) 높았으나 paraxanthine의 투여로 감소하였다. 이러한 결과는 체지방의 감소로 인슐린 감수성이 개선되었음을 의미한다. MSG 비만군에서 당제거율이 정상군의 76%로 감소하는 인슐린 저항성을 나타내었으며 특히 간의 당생성율이 유의하게 증가해 있었다. 이는 표 4에 나타난 지방조직의 현저한 당섭취감소와, 유의한 차이는 아니지만 간과 골격근으로의 당섭취가 감소하는 경향과 함께 말초조직과 간에 인슐린 저항성이 발생했음을 의미한다. 지방조직에서의 현저한 당섭취 감소는 MSG 비만쥐에서 비만이 지방세포의 수적 증가(hyperplasia) 보다는 비후(hypertrophy)에 기인하고 당섭취에 관여하는 단백질보다 지방을 포함한 단위무게당 섭취량으로 계산한 결과 낮게 반영된 것으로 생각된다. 본 연구에서는 세포의 비후정도를 측정하지는 못하였으나 비만쥐에서 지방세포크기가 정상의 10배로 비후되었다는 보고⁴³⁾로 미루어 짐작할 수 있었다. 또한 육안적으로 간조직이 약간의 황색을 나타내었으며 Yoshioka 등⁴⁴⁾이 MSG 생쥐에서 지방간이 발생된다고 보고하였으나 조직검사에

서 지방간의 소견은 볼 수 없었다. MSG 비만군에서 paraxanthine을 투여로 체중이 감소된 결과 대조군에 비하여 당주입율이 유의하게($p < 0.05$) 증가하였으며, 당제거율은 증가하는 경향이었으며, 간의 당생성율은 감소하는 경향이어서 인슐린 저항성이 개선되는 양상을 보였다. 이 결과는 정상군에서 paraxanthine을 투여했을때 인슐린 감수성의 증가가 없었음에 비추어 체중의 감소로 인한 인슐린 감수성의 개선으로 평가되었다.

인슐린 이외에 비만과 관련된 호르몬으로 스테로이드 호르몬이 있는데, MSG로 유도된 비만에서 성장호르몬에 의존적인 cytochrome P450 2C11이 억제되어 간에서의 해독이 잘 안된다는 Shapiro의 보고⁴⁵⁾로 미루어, 본 연구에서는 고려하지 못하였으나 앞으로의 연구에서는 스테로이드 호르몬의 역할이 규명되어야 할 것으로 사료된다.

위의 결과들을 요약하면 신생쥐에 MSG를 투여한 결과로 신체적으로는 피하와 복강에 현저한 지방의 축적과 몸길이성장의 감소를 나타내었으며 대사적으로는 고인슐린증과 고지방혈증을 나타내었다. 고인슐린 정상혈당 고정실험에서 당제거율과 당주입율은 감소하고 간의 당생성율은 증가하는 인슐린 저항성을 확인하였다. MSG 비만쥐에 paraxanthine을 투여하여 체지방을 감소시킨 결과 고인슐린증과 인슐린 저항성이 동시에 개선되는 효과를 보았다. 결론적으로 paraxanthine은 체지방감소의 효과가 있으며 이로 인하여 비만에서의 대사이상과 인슐린저항성이 개선되는 결과를 나타내었다.

요 약

MSG로 비만을 유도한 모델의 대사적인 특성과 체지방을 감소시켰을때의 대사적인 반응을 규명하기 위하여 본 연구를 시행하였으며 그 결과는 다음과 같다.

신생쥐에 MSG를 투여한 결과 15주에 복부의 피하와 복강내에 현저한 지방침착이 있고 길이성장의 장애로 꼬리가 현저히 짧은 비만쥐가 만들어졌다.

실험군은 연령을 맞추어서 정상군과 MSG 비만군으로 구분하였으며 이들은 다시 몸무게가 비슷하게 짝을 맞추어 대조군과 paraxanthine 투여군으로 나누었다.

MSG 비만쥐는 정상혈당이었으나 인슐린 농도는 증가해 있었으며 유리지방산, 중성지방, 콜레스테롤이 모두 정상군에 비하여 유의하게 증가해 있었다.

고인슐린 정상혈당 고정실험으로 인슐린 감수성을 측정한 결과 MSG 비만군에서 당제거율과 당주입율은 낮았으며, 간의 당생성율은 높은 인슐린 저항성을 나타내었다.

Paraxanthine을 15일간 투여하여 대조군에 비하여 정상군에서 13.6%, MSG 비만군에서 14.1%의 체중감소효과가 나타났으나, 체지방은 정상군에서 6.3%, MSG 비만군에서 29.6%가 감소하여, paraxanthine 투여로 인한 MSG 비만쥐의 체중감소는 주로 체지방의 감소에 의한 것임을 알 수 있었다. MSG비만군에서 체지방이 감소한 결과로 인슐린 농도가 감소하였으며 유리지방산, 중성지방, 콜레스테롤 농도는 유의한 차이는 없었으나 감소하는 경향을 보였다. 고인슐린 정상혈당 고정실험 중 당제거율과 당주입율은 paraxanthine 투여군에서 MSG 비만 대조군에 비하여 유의한 차이는 아니지만 증가하는 경향이었으며, 간의 당생성율은 감소하는

경향이었으나, 정상군의 수준에는 미치지 못하였다.

위의 결과를 요약하면 신생쥐에 MSG를 투여한 결과로 피하와 복강에 현저한 지방의 축적을 나타내었으며 길이성장은 지연되었고 고인슐린증과 고지방혈증과 인슐린 저항성을 나타내었다. 15일간의 paraxanthine 투여로 29.6%의 체지방이 감소하였고, 이로 인하여 인슐린 농도가 감소하였으며 인슐린 저항성이 개선되었다. 이는 MSG 비만쥐에서 체지방의 감소로 대사적인 이상이 개선됨을 암시하는 결과들이다.

참 고 문 헌

1. Kahn CR, Weir GC: Joslin's diabetes mellitus. 13th ed, Lea and Febiger, Pennsylvanian, 1994. pp 355-6.
2. Rifkin H, Porte D: Diabetes mellitus. 4th ed, Elsevier Science Publishing Co, New York, 1991. p 457.
3. Larsson B, Bjorntorp P, Tibblin G: The health consequences of moderate obesity. *Int J Obes* 1981;5:97-116.
4. Lew EA, Garfinkel L: Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chronic Dis* 1979;32:563-76.
5. Reaven GM: Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
6. Stern MP: Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis. *Diabetes* 1995; 44:369-74.
7. Rocchini AP, Katch V, Kveselis D: Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension* 1989;14: 367-74.
8. Jorgensen PL: Sodium and potassium ion pump in the kidney tubules. *Physiol Rev* 1990;60:

- 864-917.
9. Hilton PJ: Na⁺ transport in hypertension. *Diabetes Care* 1991;14:233-9.
 10. Weidmann P, Ferrari P: Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991;14:220-32.
 11. Weidmann P, Beretta-Piccoli C, Trost BN: Pressor factors and responsiveness in hypertension accompanying diabetes mellitus. *Hypertension* 1985;7(Suppl II):33-42.
 12. Turk M, Corry D, Trujillo A: Salt-sensitive blood pressure and exaggerated vascular reactivity in the hypertension of diabetes mellitus. *Am J Med* 1990;88:210-6.
 13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
 14. American Diabetes Association: Implications of the diabetes control and complication trial. *Diabetes Care* 1993;16:1517-20.
 15. Unger RH: Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995;44:863-70.
 16. Kim YW, Kim JY, Lee SK: Effects of phlorizin and acipimox on insulin resistance in STZ-diabetic rats. *J Kor Med Sci* 1995;10(1):24-30.
 17. Hofmann C, Lorenz K, Braithwaite SS, Colca JR, Palazuk BJ, Holtamisligil GS, Spiegelman BM: Altered gene expression for tumor necrosis factor-alpha and its receptors during drug and dietary modulation of insulin resistance. *Endocrinology* 1994;134(1):264-70.
 18. Bjorntorp P: Abdominal obesity and the development of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1989;4:615-22.
 19. Kissebah AH, Peiris AN: Biology of regional body fat distribution: Relationship to non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:83-109.
 20. Rebuffe-Scrive M, Lundholm K, Bjorntorp P: Glucocorticoid hormone binding to human adipose tissue. *Eur J Clin Invest* 1985;15:267-71.
 21. Marin P, Andersson B, Svedberg J, et al: Uptake of triglyceride fatty acids in total and visceral adipose tissue in vivo in men. *Int J Obes* 1990;14:79.
 22. Rebuffe-Scrive M, Andersson B, Olbe L, Bjorntorp P: Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots of nonobese men and women. *Metabolism* 1989;38(5):453-8.
 23. Bolinder J, Kager L, Ostman J, Arner P: Differences at the receptor and postreceptor levels between human omental and subcutaneous adipose tissue in the action of insulin on lipolysis. *Diabetes* 1983;32(2):117-23.
 24. Kahn CR, Weir GC: *Joslin's diabetes mellitus*. 13th ed, Lea and Febiger, Pennsylvania, 1994, pp 318-27.
 25. Rifkin H, Porte D: *Diabetes mellitus*. 4th ed, Elsevier Science Publishing Co, New York, 1991, pp 458-60.
 26. Conn PM: *Neuroscience in medicine*. 1st ed, J B Lippincott Company, Pennsylvania, 1995, pp 107-10.
 27. Maiter D, Underwood LE, Martin JB, Koenig JI: Neonatal treatment with monosodium glutamate: effects of prolonged growth hormone (GH)-releasing hormone deficiency on pulsatile GH secretion and growth in female rats. *Endocrinology* 1991;128(2):1100-6.
 28. Zhang WM, Kuchar S, Mozes S: Body fat and RNA content of VMH cells in rats neonatally treated monosodium glutamate. *Brain Res Bull* 1994;35(4):383-5.
 29. Yamamoto T, Matsuo S, Ueshima Y, Inoue F, Kinugasu A, Sawada T: Plasma levels of insulin-like growth factor-1 are reduced at

- one week of age in monosodium L-glutamate-treated mice. *Endocr J* 1993;40(4):461-5.
30. Kubota A, Nakagawa Y, Igarashi Y: Studies of gene expression in liver of insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF binding protein-3 and growth hormone(GH) receptor/GH binding protein in rats treated neonatally with monosodium glutamate. *Horm Metab Res* 1994; 26(11):497-503.
 31. Miskowiak B, Partyka M: Effects of neonatal treatment with MSG(monosodium glutamate) on hypothalamo-pituitary-thyroid axis in adult male rats. *Histol Histopathol* 1993;8(4):731-4.
 32. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, Hoffman J, Hsiung HM, Kriauciunas A: The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995;377: 530-2.
 33. Betran MA, Estornell E, Barber T, Cabo J: Nitrogen metabolism in obesity induced by monosodium-L-glutamate in rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16(8):555-64.
 34. Tagliabue A, Terracina D, Cena H, Turconi G, Lanzola E, Montomoli C: Coffee induced thermogenesis and skin temperature. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18(8):537-41.
 35. Blaak EE, van Baak MA, Kester AD, Saris WH: Beta-adrenergically mediated thermogenic and heart rate responses: effect of obesity and weight loss. *Metabolism* 1995;44(4):520-4.
 36. Yoshida T, Sakane N, Wakabayashi Y, Umekawa T, Kondo M: Anti-obesity effect of CL 316,243, a highly specific beta 3-adrenoceptor agonist, in mice with monosodium-L-glutamate induced obesity. *Eur J Endocrinol* 1994;131(1): 97-102.
 37. Dulloo AG, Seydoux J, Girardier L: Potentiation of the thermogenic antiobesity effects of ephedrine by dietary methylxanthines: adenosine antagonism or phosphodiesterase inhibition? *Metab Clin Exp* 1992;41:1233-41.
 38. Dulloo AG, Seydoux J, Girardier L: Paraxanthine (metabolite of caffeine) mimics caffeine's interaction with sympathetic control of thermogenesis. *Am J Physiol* 1994;267(Endocrinol Metab 30): E801-4.
 39. Lelo A, Birkett DJ, Robson RA, Miners JO: Comparative pharmacokinetics of caffeine and its primary demethylated metabolites, paraxanthine, theobromine, and theophylline in man. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22:177-82.
 40. Astrup A, Toubro S: Thermogenic, metabolic, and cardiovascular responses to ephedrine and caffeine in man. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17(Suppl 1):S41-3.
 41. Bortolotti A, Jiritano L, Bonati M: Pharmacokinetics of paraxanthine, one of the primary metabolites of caffeine, in the rat. *Drug Metab Dispos* 1985;13(2):227-31.
 42. Machado UF, Shimizu Y, Saito M: Decreased glucose transporter (GLUT 4) content in insulin-sensitive tissues of obese aurothioglucose- and monosodium glutamate-treated mice. *Horm Metab Res* 1993;25(9):462-5.
 43. Fried SK, Turkenkopf IJ, Goldberg IJ, Doolittle MH, Kirchgessner TG, Schotz MC, Johnson PR, Greenwood MRC: Mechanisms of increased lipoprotein lipase in fat cells of obese Zucker rats. *Am J Physiol* 1991;261 (Endocrinol Metab 24):E653-60.
 44. Yoshida T, Yoshioka K, Sakane N, Umekawa T, Kondo M: Probucol prevents the progression of fatty liver in MSG obese mice. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 1995;103(2):119-22.
 45. Shapiro BH, Pampori NA, Ram PA, Waxman DJ: Irreversible suppression of growth hormone-dependent cytochrome P450 2C11 in adult rats neonatally treated monosodium glutamate. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;265(2):979-84.