

비만에 대한 고지혈증 치료제와 수영운동의 병합처방의 효과

정선효[†]

목원대학교 의생명·보건학부

(2019년 1월 23일 접수: 2019년 3월 23일 수정: 2019년 3월 26일 채택)

The effect of swimming plus hypolipidemic agent on obesity

Sun-Hyo Jeong[†]

*Division of Biomedical Engineering & Health, Science Management, Mokwon University,
Doanbuk-ro 88, Seo-gu, Daejeon 302-729, Korea*

(Received January 23, 2019; Revised March 23, 2019; Accepted March 26, 2019)

요약 : 비만은 대사증후군과 밀접한 관련이 있다. 본 연구는 8주간 고지방식을 섭취한 쥐에서 고지혈증 치료제인 피노피브레이트(fenofibrate) 단독처방, 수영운동 단독처방 및 fenofibrate와 수영운동의 병합처방이 비만을 조절하는지를 조사하고, fenofibrate와 수영운동의 병합처방이 fenofibrate 단독처방에 비해 효과적으로 비만을 조절하는지를 분석하였다. Fenofibrate 단독처방과 수영운동 단독처방 모두 대조군에 비해 비만과 관련된 요소들인 몸무게, 지방무게, 혈청 지질성분 및 지방세포 크기를 감소시켰다. 쥐는 fenofibrate와 수영운동의 병합처방 되었을 경우 fenofibrate 단독처방 되었을 경우에 비해 비만과 관련된 요소들이 더 효과적으로 감소되었다. 대조군에 비해 fenofibrate 단독처방, 수영운동 단독처방 및 fenofibrate와 수영운동의 병합처방 모두 혈청 포도당 수치를 감소시켰다. 본 연구는 fenofibrate와 수영운동의 병합처방이 비만과 혈당을 효과적으로 조절함으로써 고지방식이 섭취로 인해 발생하는 대사증후군의 억제에 공헌할 것임을 제시하고 있다.

주제어 : 비만, 피노피브레이트, 수영운동, 몸무게, 지방조직무게

Abstract : Obesity is frequently associated with metabolic disease. This study showed whether fenofibrate, a hypolipidemic agent, swimming and swimming combined with fenofibrate (: combination) regulate obesity, and whether combination is more effective than fenofibrate on regulation of obesity in high-fat diet-fed mice for 8 weeks. Both fenofibrate and swimming decreased obesity-associated factors such as body weight, adipose tissue mass, serum lipid levels and adipocyte size, compared with control mice. When mice were concomitantly treated with fenofibrate and swimming, combination reduced further the inhibitory effects on obesity-associated factors, compared with fenofibrate. Both fenofibrate, swimming and combination decreased serum glucose levels, compared with control mice. The evidence is presented herein that combination were effective to control obesity and serum glucose

[†]Corresponding author
(E-mail: jsh0227@mokwon.ac.kr)

levels, suggesting that swimming combined with fenofibrate might contribute to inhibition of high-fat diet fed-induced metabolic syndrome.

Keywords : obesity, fenofibrate, swimming, body weight, adipose tissue mass

1. 서론

비만은 섭취된 에너지와 소비된 에너지 사이의 불균형으로 발생하는 과잉의 에너지가 지방조직에 축적되는 것으로 기인된다. 비만은 제2형 당뇨병, 고혈압, 심장병 및 동맥경화증 등 대사증후군 발생과 밀접한 관련이 있으므로 현대인들은 비만을 예방하고 치료하는데 많은 노력을 기울이고 있다[1].

비만은 유전적 요인, 내분비 장애, 과도한 열량 섭취, 불규칙적인 식습관, 운동량 부족 등의 유전적 원인과 환경적 원인들이 복합적으로 작용하여 발생된다. 현대인들은 과학의 발달로 생활의 편리함으로 운동량이 부족하고 지방이 많고 육류위주의 서구화된 식생활의 변화로 인해 비만인구가 점점 증가되고 있는 추세이다. 특히 고지방식이(High fat diet)는 비만을 일으킬 수 있는 지방조직의 증가에 있어 중요한 요인 중 하나이다[2,3]. 고지방식을 섭취한 동물모델은 일반 식이를 섭취한 대조군에 비해 체내 지방조직과 몸무게가 현저히 증가되었다[4].

비만조절의 우선적인 처방은 칼로리 조절이라고 전해내려 오고 있지만 육체적인 운동은 근육의 손실 없이 지방무게를 효과적으로 감소시킨다고 알려져 있으므로[5], 운동요법은 비만과 대사증후군의 예방과 치료를 위한 필수 권고사항 중 하나이다. 운동은 에너지 소비를 증가시켜 지방무게와 몸무게를 감소시키며 혈중 중성지방(triglyceride, TG)의 농도를 감소시킨다[6-8]. 또한 운동은 골격근에서의 glucose의 이동을 증가시킴으로써 인슐린 저항성을 개선하였다[9,10]. 저강도의 장기간 운동은 지방의 이용을 증가시켜 내장지방을 감소시킨다[11].

규칙적인 유산소 운동은 혈중 총 콜레스테롤과 저밀도지단백콜레스테롤을 감소시킴으로써 지질대사를 조절하여 심혈관계 질환을 예방하고 치료하는 효과가 있다고 보고되고 있다[12]. 특히 수영운동은 관절, 뼈, 근육의 손상이 매우 낮은 안전한 운동으로써 비만인, 노인, 임산부 등에게 권

장되는 유산소 운동이다[13]. 수영운동이 비만과 관련된 요인들을 개선시킨다는 선행연구들이 보고되고 있다. 난소절제된 비만이 유도된 암컷 쥐에서 수영운동은 비만과 관련된 요소들인 몸무게, 백색지방 무게 및 혈청 속의 총 콜레스테롤과 중성지방을 효과적으로 감소시켰다[14,15]. 또한 고지방식으로 비만이 유도된 수컷 쥐에서도 수영운동은 비만과 관련된 요소들인 내장지방 무게(visceral fat mass), 혈청 속 총 콜레스테롤과 저밀도지단백질(Low density lipoprotein, LDL) 및 혈청 속 인슐린 농도를 감소시켰다[16].

에너지 대사의 주요 조절인자인 peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)는 핵 속에 존재하는 호르몬 수용체 중의 하나로 지질대사에 관련된 많은 유전자를 조절하는 전사인자(transcription factor)이다. PPARs에는 α , β (또는 δ), 및 γ 세 종류의 isotype이 알려져 있으며, 이 중 PPAR α 는 지질이화작용과 비만 조절에 중요한 역할을 한다[17,18].

고지혈증 치료제로 널리 알려져 있는 fenofibrate는 PPAR α activator로 작용한다. Fenofibrate와의 결합으로 활성화된 PPAR α 는 9-cis retinoic acid receptor (RXR)과 heterodimer를 이룬 후 지방산 산화대사 과정과 관련된 표적유전자의 peroxisome proliferator response elements (PPREs)와 결합하여 표적유전자의 전사를 증가시킴으로써 지질대사를 조절한다[19-21]. Fenofibrate는 미토콘드리아에서의 지방산 산화작용을 증가시켜 혈중 중성지방을 감소시킴으로써, 혈중 중성지방의 지방세포로의 저장이 감소되어 지방무게를 감소시킨다고 보고되고 있다[22].

비만과 대사증후군들을 예방하고 치료하기 위해서 식단조절, 약물처방, 운동처방 등을 단독처방하는 경우보다 식단조절 및 약물처방을 운동처방과 병행하는 것이 좀 더 효과적인 것으로 알려져 있다. 난소절제된 암컷 쥐에서 fenofibrate와 점프운동(jumping exercise)의 병합처방은 fenofibrate 단독처방에 비해 뼈미세구조(bone microarchitecture)와 골밀도(bone mineral density,

BMD)를 개선시킴으로써 근골격에 유익한 영향을 나타내었다[23]. 또한 일반식이(chew diet)를 섭취한 제2형 당뇨병(type 2 diabetes mellitus, T2DM)으로 비만이 유도된 동물모델인 OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima) 쥐에서 fenofibrate와 달리기(run)운동의 병합처방은 fenofibrate 단독처방에 비해 비알콜성 지방간을 개선하였다[24]. 이러한 선행연구들은 fenofibrate와 운동의 병합처방이 fenofibrate 단독처방에 비해 인체의 건강을 유익하게 개선한다는 것을 시사하고 있다. 그러나 고지방식이로 비만이 유도된 쥐에서 fenofibrate와 수영운동의 병합처방에 의한 비만 조절에 대한 연구는 아직 미비한 상태이다.

따라서 본 연구는 고지방식을 섭취한 C57BL/6J mice를 이용하여 고지혈증 치료제인 fenofibrate와 수영운동의 병합처방이 fenofibrate 단독처방에 비해 비만현상을 효과적으로 조절하는지를 연구하였다.

2. 실험

2.1. 실험재료

2.2.1. 실험식이

실험에 사용된 사료는 45 kcal%의 지방이 함유된 고지방식이 사료이며 Research diets사(New Brunswick, NJ, USA)의 D12451을 사용하였다. Fenofibrate는 Sigma사(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)로부터 구입하여 총 칼로리의 45%가 지방인 고지방식이 사료에 첨가하여 사용하였다 (0.05% wt/wt) (Fig 1).

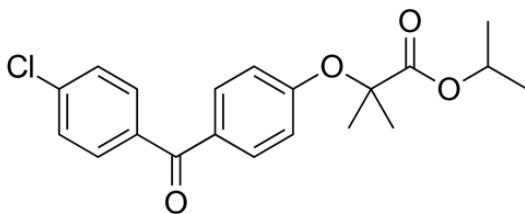


Fig. 1. The chemical structure of fenofibrate.

2.2.2. 실험대상

모든 실험에서 7주령의 wild-type 수컷 쥐 (C57BL/6J mice)를 (주)대한바이오링크(Chungbuk,

Korea)로부터 구입하여 사용하였으며, 항균 상태에서 12h light/darkness cycle 조건 하에서 먹이와 물을 충분히 주면서 사육하였다.

실험에 사용된 모든 수컷 쥐는 실험기간 8주 동안 고지방식이 사료(High fat diet: 45% kcal fat, Research Diets, New Brunswick, NJ)를 섭취하였다. 수컷 쥐는 무작위로 4그룹 즉, 고지방 식이를 한 대조군 그룹(H 쥐), fenofibrate (0.05% wt/wt)를 고지방식이 사료에 섞어서 섭취한 그룹(H/FF 쥐), 수영운동을 실시한 그룹(H/Swim 쥐), 그리고 fenofibrate (0.05% wt/wt)가 처리된 고지방식이 사료를 섭취하면서 수영운동을 실시한 그룹(H/FF/Swim 쥐)으로 분류하였다. 모든 연구에 사용된 쥐의 수는 각 그룹 당 8마리이다(n=8/group).

모든 실험 군은 일주일에 2회 체중을 측정하였고 쥐를 죽이기 12시간 전에 사료를 제거하였다. 실험 8주 후, 혈액은 채취하여 4°C에서 1시간 응고시킨 후 원심분리(4,200rpm, 20분, 4°C)하여 혈청을 얻었으며 조직은 무게 측정 후 사용할 때까지 -80°C에서 보관하였다. 본 연구는 동물실험 윤리위원회 승인(No. NVRQS AEC-13)을 얻어 시행하였다.

2.2. 실험방법

2.2.1. 수영운동 프로그램

수영운동을 실시하는 수컷 쥐는 35±1°C water bath (1m×1m, Jeitech, Seoul, Korea)에서 일주일에 5일씩, 하루 1시간씩, 8주 동안 수영운동을 실시하였다. 식이제한을 하지 않은 상태에서 fenofibrate, 수영운동 및 fenofibrate와 수영운동의 병합처방이 비만조절에 미치는 영향을 조사한 연구이므로, 사료는 24시간 공급되었고 수영운동은 매일 정해진 시간 오전 11시경에 실시하였다[16, 25-27].

실험 시작 후 2주 동안의 적응기간에는 수영운동 1회 시 수영운동시간을 10분에서 1시간으로 점진적으로 증가시켰다.

2.2.2. 조직형태학적 분석

내장 백색지방조직은 10% phosphate-buffered formalin에서 하루 동안 고정하였다. Paraffin section (5µm)은 탈수와 세척과정을 실시한 후, hematoxylin과 eosin으로 염색하였다. 염색한 조직은 현미경 하에서 관찰하였고 Image Analysis

System (Image pro-plus, MD, USA)을 이용하여 형태학적 변화를 분석하였다.

2.2.3. 혈청 속의 지질성분과 포도당 농도 분석

혈청 속의 지질성분과 포도당 농도는 녹십자 의료재단(Green Cross Laboratories, Gyeonggi-do, Korea)에 의뢰하여 분석하였다.

2.2.4. 포도당 경구 부하 검사 (Oral glucose tolerance test, OGTT)

실험 8주 후, 모든 쥐는 8시간의 공복 후 포도당 경구 부하 검사를 실시하였다. 쥐에게 포도당 용액 (2g/kg body weight, dissolved water)을 경구 투여한 후, 혈액 속의 포도당 농도를 30분 간격으로 5번 (0, 30, 60, 90 및 120분 후) 혈당 측정기 Accu-Chek Performa System (Roche, Germany)를 이용하여 측정하였다.

2.3. 분석방법

모든 값은 mean \pm standard deviation (SD)으로 표시하였다. 통계분석은 fenofibrate, 수영운동 및 fenofibrate와 수영운동의 병합처방이 비만과 관련된 요소들(몸무게, 지방무게, 혈청 지질성분 및 지방세포의 크기) 뿐만 아니라 혈당조절에 어떠한 영향을 미치는지를 조사하기 위해, SigmaPlot 2001 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 unpaired Student's t-test에 의해 그룹 간 통계적으로 유의한 차이를 분석하였다 [28,29]. 유의수준은 $p < 0.05$ 로 설정하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 몸무게와 지방조직무게의 변화

현대인들은 신장-체중표(height-weight tables), 건강한 체중(health body weight), 체질량지수(body mass index, BMI), 신체구성시스템(body composition system, BOD POD), 피부주름 측정(피하지방층두께 측정) 등을 이용하여 체지방밀도와 체지방비율을 분석하고 표준체중을 결정하는 자료로 활용하고 있으며 비만을 측정하는 지표로 널리 사용하고 있다[30].

따라서 본 연구는 칼로리 과잉섭취로 인해 유발될 수 있는 비만 조절에 대한 고지혈증 치료제인 fenofibrate 단독처방, 수영운동 단독처방 및 fenofibrate와 수영운동의 병합처방의 효과를 조사하기 위해, 식이성 비만유도에 적합한 동물로 보고되고 있는 C57BL/6J mice[31,32]를 이용하여 8주 동안 몸무게의 변화를 측정하였다(Fig. 2 and Table 1). H 쥐에 비해 H/FF 쥐와 H/Swim 쥐의 몸무게는 현저히 각각 13.9%와 17.7% 씩 감소되었다. 특히 H/FF 쥐에 비해 H/FF/Swim 쥐의 몸무게는 통계적으로 유의하게 12.5% 감소되었다($p < 0.05$).

몸무게의 변화가 지방무게의 변화에 의한 것인지를 조사하였다(Fig. 3 and Table 2). H 쥐에 비해 H/FF 쥐와 H/Swim 쥐는 총 지방조직무게와 내장 백색지방조직무게 모두 통계적으로 유의하게 감소하였고, H/FF 쥐에 비해 H/FF/Swim 쥐의 총 지방조직무게와 내장 백색지방조직무게는 각각 46.8%와 50.5% 씩 감소되었다($p < 0.05$).

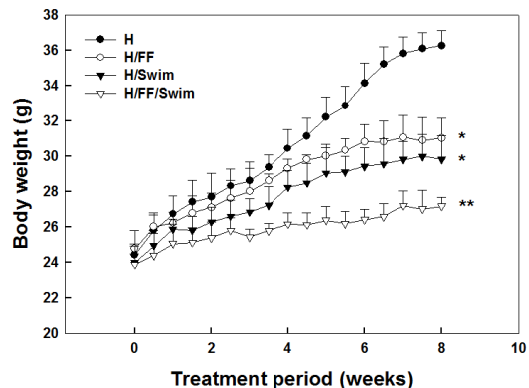


Fig. 2. Effects of fenofibrate and swimming on the body weight in high-fat diet-fed mice.

All values are expressed as $M \pm SD$. *Significantly different from control mice (H) at 8 weeks, $p < 0.05$. **Significantly different from fenofibrate treated mice (H/FF) at 8 weeks, $p < 0.05$.

Table 1. Effects of fenofibrate and swimming on body weight in high-fat diet-fed mice

Group	Initial (0 week)	Final (8 week)
H	24.4±0.6	36.3±0.8
H/FF	24.7±1.0	31.1±1.1*
H/Swim	24.0±0.9	29.8±1.3*
H/FF/Swim	23.9±0.6	27.2±0.5**

All values are expressed as M ± SD. *Significantly different from control mice (H) at 8 weeks, p<0.05. **Significantly different from fenofibrate treated mice (H/FF) at 8 weeks, p<0.05.

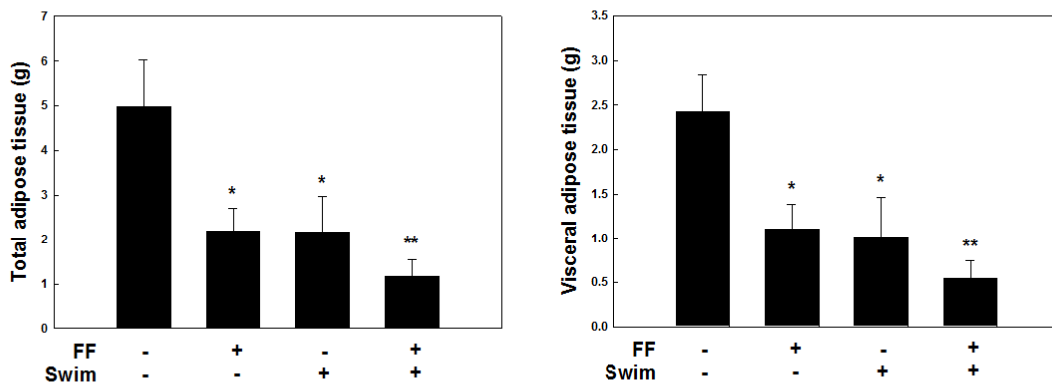


Fig. 3. Effects of fenofibrate and swimming on the adipose tissue mass in high-fat diet-fed mice. All values are expressed as M ± SD. Adipose tissue weight was measured at the end of the study. *Significantly different from control mice(H), p<0.05. **Significantly different from fenofibrate treated mice(H/FF), p<0.05.

Table 2. Effects of fenofibrate and swimming on the adipose tissue mass in high-fat diet-fed mice.

Group	Total adipose tissue (g)	Visceral adipose tissue (g)
H	5.0±1.1	2.4±0.4
H/FF	2.2±0.5*	1.1±0.3*
H/Swim	2.2±0.8*	1.0±0.5*
H/FF/Swim	1.2±0.4**	0.6±1.2**

All values are expressed as M ± SD. Adipose tissue weight was measured at the end of the study. *Significantly different from control mice (H), p<0.05. **Significantly different from fenofibrate treated mice (H/FF), p<0.05.

3.2. 지방세포의 형태학적 변화

지방무게의 증가는 지방전구세포에서 지방세포로 분화되는 지방세포생성(adipogenesis) 과정과 지방세포에 지방이 축적되어 지방세포의 크기가 커지는 비대성(hypertrophy) 과정을 통해 조절된

다[33,34].

따라서 본 연구는 고지방식으로 비만이 유도된 쥐에서 fenofibrate 단독처방, 수영운동 단독처방 및 fenofibrate와 수영운동의 병합처방에 의한 지방조직무게의 감소가 지방세포 크기의 형태적 변

화와 관련이 있는지를 조사하였다(Fig. 4). 내장 백색지방조직의 무게에 대한 fenofibrat와 수영운동의 감소효과와 일치되게, H/FF 쥐와 H/swim 쥐의 내장 백색지방조직을 구성하는 지방세포의 크기는 H 쥐에 비해 모두 감소되었다. 그리고 H/FF/Swim 쥐의 내장 백색지방세포의 크기는 H/FF 쥐에 비해 현저히 감소되었다.

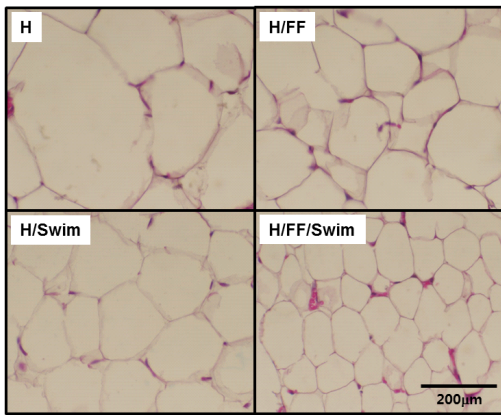


Fig. 4. Effects of fenofibrate and swimming on adipocyte size in high-fat diet-fed mice.

3.3. 혈청 속의 지질성분의 변화

지방세포의 크기는 혈청 지질성분의 변화와 밀접한 관련이 있다. 섭취된 에너지와 소비된 에너

지 간의 에너지 불균형으로 인해 증가된 혈중 지질 성분이 지방세포로 유입되고 축적됨으로써 지방세포의 크기가 커지는 현상이 발생한다[35,36].

따라서 본 연구에서는 fenofibrate 단독처방, 수영운동 단독처방 및 fenofibrate와 수영운동의 병합처방이 혈중 지질농도를 낮추는데 효과적인지를 확인하였다(Fig. 5 and Table 3). H 쥐에 비해 H/FF 쥐의 혈청 속의 중성지방과 자유 지방산(free fatty acid)이 각각 53.2%와 36.5% 씩 감소하였고, H/Swim 쥐에서는 H 쥐에 비해 혈청 속의 중성지방이 34.5% 감소되었다($p < 0.05$). 또한 fenofibrate와 수영운동의 병합처방이 fenofibrate 단독처방에 비해 몸무게, 지방무게 및 지방세포 크기를 감소시킨 본 연구결과와 일치되게, H/FF/Swim 쥐의 혈청 속의 중성지방과 자유 지방산도 H/FF 쥐에 비해 각각 31.3%와 23.9% 씩 감소되었다($p < 0.05$).

3.4. 혈중 포도당 조절

비만은 제2형 당뇨병, 고혈압, 인슐린 저항성 및 동맥경화증 등 대사증후군 발생과 밀접한 관련이 있다[1]. 또한 본 연구결과에서 fenofibrate 단독처방, 수영운동 단독처방 및 fenofibrate와 수영운동의 병합처방이 비만과 관련된 요소들인 몸무게, 지방무게, 지방세포 크기 및 혈중 지질성분의 농도를 모두 감소시킴으로써 비만 개선 효과를 나타내었다.

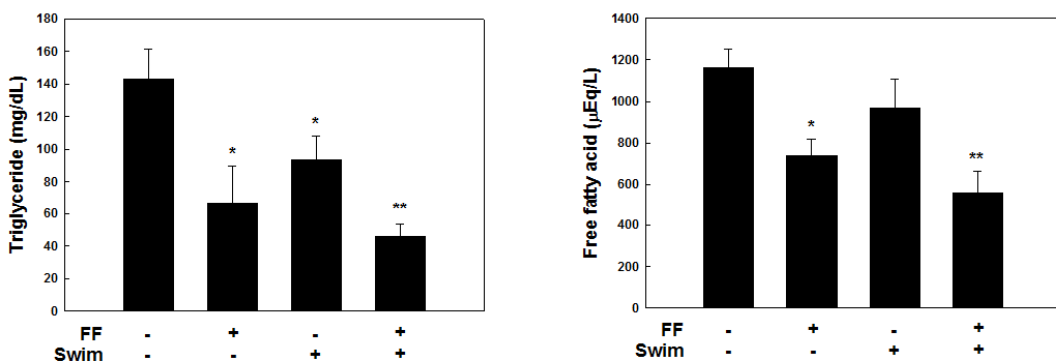


Fig. 5. Effects of fenofibrate and swimming on serum lipid levels in high-fat diet-fed mice. All values are expressed as $M \pm SD$. *Significantly different from control mice (H), $p < 0.05$. **Significantly different from fenofibrate treated mice(H/FF), $p < 0.05$.

Table 3. Effects of fenofibrate and swimming on serum lipid levels in high-fat diet-fed mice

Group	Triglyceride (mg/dL)	Free fatty acid (μ Eq/dL)
H	143.0 \pm 18.2	1161.5 \pm 91.2
H/FF	67.0 \pm 22.6*	738.0 \pm 77.8*
H/Swim	93.7 \pm 14.6*	969.5 \pm 135.1
H/FF/Swim	46.0 \pm 7.8**	561.5 \pm 101.1*

All values are expressed as M \pm SD. Serum lipid levels were measured at the end of the study. *Significantly different from control mice (H), p<0.05. **Significantly different from fenofibrate treated mice (H/FF), p<0.05.

Table 4. Effects of fenofibrate and swimming on serum glucose control in high-fat diet-fed mice

Group	Serum glucose levels (mg/dL)	
	Initial (0 week)	final (8 week)
H	97.0 \pm 6.6	154.0 \pm 9.6
H/FF	109.3 \pm 8.5	118.7 \pm 4.0*
H/Swim	108.3 \pm 0.6	132.0 \pm 7.5*
H/FF/Swim	105.0 \pm 11.8	127.7 \pm 2.9*

All values are expressed as M \pm SD. *Significantly different from control mice (H) at 8 weeks, p<0.05.

Table 5. Effects of fenofibrate and swimming on glucose tolerance test in high-fat diet-fed mice

Group	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
H	154.0 \pm 9.6	377.7 \pm 50.0	296.0 \pm 43.3	273.0 \pm 48.0	236.3 \pm 39.1
H/FF	118.7 \pm 4.0*	387.7 \pm 128.2	303.7 \pm 142.5	249.0 \pm 86.7	174.0 \pm 16.1*
H/Swim	132.0 \pm 7.5*	352.0 \pm 63.2	259.3 \pm 41.2	205.0 \pm 28.9	174.0 \pm 9.2*
H/FF/Swim	127.7 \pm 2.9*	348.7 \pm 45.6	240.3 \pm 3.1	178.0 \pm 8.5*	149.7 \pm 18.1*

All values are expressed as M \pm SD. *Significantly different from control mice (H) at each time points (0, 90 and 120 min), p<0.05.

따라서 본 연구는 비만으로 인해 발생 될 수 있는 혈당증가 현상이 fenofibrate 단독치방, 수영운동 단독치방 및 fenofibrate와 수영운동의 병합치방에 의해 개선될 수 있는지를 알아보기 위해 혈중 포도당 농도를 조사하였다(Table 4). 실험시작 전 0주(0 week)의 4개의 실험군 즉 H 쥐, H/FF 쥐, H/swim 쥐 및 H/FF/Swim 쥐 간의 혈청 속의 포도당 농도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 8주 실험 후(8 week) H/FF 쥐, H/Swim 쥐 및 H/FF/Swim 쥐의 혈청 속의 포도당 농도는 H 쥐에 비해 통계적으로 유의하게 각각 22.9%, 14.3% 및 17.1%

씩 감소되었다(p<0.05). 그러나 8주(8 week)의 H/FF 쥐와 H/FF/Swim 쥐 간의 혈청 속의 포도당 농도에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

3.5. 포도당 경구 부하검사

포도당 경구 부하검사는 생체의 혈중 포도당 처리능력을 조사하기 위한 검사이다. 본 연구의 포도당 경구 부하검사 결과에 의하면, 고지방식으로 비만이 유도된 대조군 쥐(H)는 포도당 내성(glucose tolerance)을 개선하지 못하였다(Fig. 6 and Table 5). 그러나 H/FF 쥐, H/Swim 쥐 및 H/FF/Swim 쥐는 H 쥐에 비해 포도당 내성을

통계적으로 유의하게 효과적으로 개선하였다 ($p < 0.05$). 혈청 속 포도당 농도조절에 대한 본 연구결과(Table 4)와 유사하게, 고지방식으로 유도된 비만 쥐에서 fenofibrate 단독처방에 비해 fenofibrate와 수영운동의 병합처방은 포도당 내성을 좀 더 효과적으로 개선하지 못하였다.

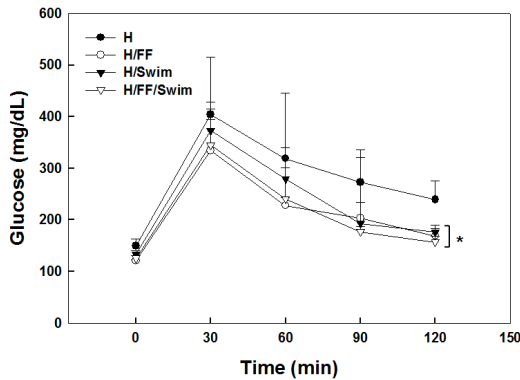


Fig. 6. Effects of fenofibrate and swimming on glucose tolerance test in high-fat diet-fed mice.

All values are expressed as $M \pm SD$.
*Significantly different from control mice(H) at 120 min, $p < 0.05$.

3.5. 고찰

비만은 심혈관계질환, 제2형 당뇨병, 동맥경화증 등의 대사증후군 발생과 밀접한 관련이 있으므로 중요한 건강의 위험요소로 알려져 있다. 현대인들은 생활습관을 비만의 중요한 원인으로 인지하고 있고 비만을 조절하기 위해 열량 감소, 육체적 운동 등 생활습관을 개선하려는 노력을 많이 하고 있다.

수영운동은 혈중 지질농도를 감소시켜 심혈관계 질환을 개선하고 비만을 치료·예방하는 효과가 있다고 알려져 있다[14-16]. 본 연구에서 수영운동(1주일에 5일씩, 하루 1시간씩, 8주 동안)은 고지방식으로 비만이 유도된 쥐의 몸무게, 지방무게 및 혈중 지질성분을 효과적으로 개선하였다. 보고된 다른 선행연구들도 규칙적인 수영운동(1주일에 5일씩, 하루 2시간씩, 6주 동안)은 고지방식으로 비만이 유도된 난소절제 암컷 쥐(C57BL/6J mice)의 몸무게, 지방무게 및 혈중 지질성분을 효과적으로 개선하였으며[14,15], 10주 동안 수영운동(1주일에 5일씩, 하루 1시간씩)을 실시한 비만 수컷 쥐(Zucker rat)도 수영운동을 실시하지

않은 비만 수컷 쥐에 비해 몸무게가 감소되었다[37].

그러나 일부 선행연구를 살펴보면, 고지방식으로 비만이 유도된 쥐(C57BL/6J mice)에서의 수영운동(1주일에 5일씩, 하루 30분씩, 8주 동안)은 몸무게를 감소시키지 못하였고, 이후 8주 동안의 추가적인수영운동(24주)은 몸무게를 통계적으로 유의하게 감소시키지 못하였지만 총 지방무게, 백색내장 지방무게 및 혈청 속 지질성분은 감소시켰고 제지방무게는 증가시켰다[16].

이와 같이 수영운동이 비만조절에 미치는 영향에 대한 연구들 간의 서로 다른 연구결과들은 실험에 사용된 실험대상, 운동 프로그램 등 실험방법의 차이에서 기인된 것으로 사료된다. 따라서 비만조절을 위해 수영운동을 실시할 경우 연구대상, 운동 프로그램 등을 적합하게 선택하는 것이 무엇보다 중요하다는 것을 시사하고 있다.

비만은 흡수된 에너지와 소모된 에너지 간의 불균형으로 발생된다. 지나친 에너지 섭취는 지방세포의 비대성장(hypertrophy)을 일으키는 혈중 중성지방, 유리 지방산(free fatty acid) 및 콜레스테롤을 증가시킨다[38].

PPAR α 는 비만조절과 관련이 있다고 보고되고 있다. PPAR α 는 혈청 중성지방 분해와 관련된 유전자인 lipoprotein lipase와 apolipoprotein C-III의 발현을 촉진시키고[39], 세포로의 지방산 유입과 저장에 관련된 fatty acid transport protein과 acyl-CoA synthetase의 발현을 증가시킬 뿐만 아니라[40], 지방산 산화와 관련된 fatty acid β -oxidation acyl-CoA oxidase, enoyl-CoA hydratase/3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase 및 thiolase 유전자의 발현을 증가시킴으로써[41], 중성지방 합성에 필요한 지방산의 이용을 감소시킨다[42]. PPAR α 의 리간드(ligand)인 fenofibrate는 고지방식에 의해 비만이 유도된 쥐의 지방세포에서 PPAR α , uncoupling protein 1 (UCP1) 유전자 및 지방산 대사작용에 관여하는 유전자들의 발현을 증가시킴으로써 몸무게와 지방무게를 감소시켰다[43,44]. 따라서 fenofibrate는 지질이화작용에 관여하는 유전자의 발현을 증가시킴으로써 혈중 중성지방과 자유 지방산을 감소시키고 지방세포의 비대성장을 억제하여 지방조직의 무게와 몸무게를 억제한다는 것을 시사한다.

수영운동은 PPAR α 의 작용에 관여하여 비만 조절에 영향을 미친다고 보고되고 있다. 고지방식

이를 섭취한 비만 쥐에서 수영운동은 PPAR α mRNA 발현을 증가시킬 뿐만 아니라 지방산 산화와 관련된 PPAR α 의 표적 유전자들의 발현을 증가시켜 비만과 지질대사를 개선하였다[14,15]. 또한 수영운동은 PPAR α 에 의해 조절되는 유전자로써 에너지 소비를 증가시키는 uncoupling proteins (UCPs)의 발현을 증가시킴으로써 비만을 조절하였다[14,15].

본 연구는 고지방식이 섭취로 비만이 유도된 쥐에서 fenofibrate 단독처방과 수영운동 단독처방은 비만과 관련된 요소인 몸무게, 지방무게 및 혈청 속의 지질성분들을 감소시켰으며, 이러한 fenofibrate 단독처방과 수영운동 단독처방에 의한 항비만 작용은 fenofibrate와 수영운동의 병합처방에 의해 더 효과적으로 나타났다. 따라서 본 연구결과에서, fenofibrate 단독처방에 비해 fenofibrate와 수영운동의 병합처방이 비만조절에 대해 더 효과적인 것은 fenofibrate에 의해 증가된 PPAR α 와 UCPs의 작용이 수영운동에 의해 더 촉진된 결과인 것으로 사료된다.

비만 특히 백색지방의 증가로 발생되는 복부비만은 고인슐린증, 심혈관질환, 인슐린 저항성 및 제2 당뇨병 등 대사증후군의 발병률 증가와 관련이 있다[45,46]. 지방무게의 증가는 혈중 지질성분이 지방세포로 유입되어 저장됨으로써 지방세포의 크기가 커지는 것이 원인으로 작용하는데, 비만동안의 지방세포 크기의 증가와 혈중 지질성분의 증가는 혈당조절을 저해한다고 보고되고 있다[47-50]. 큰 지방세포는 인슐린 저항성(insulin resistance)과 관련이 있고 작은 지방세포는 인슐린 민감성(insulin sensitivity)과 관련이 있다[47-49]. 또한 비만에서 흔히 동반되는 유리 지방산 농도의 증가는 세포에서의 포도당 이용을 억제시키고, 간에서의 글리코겐 분해를 촉진시키며, 이자 베타세포의 기능을 저하시킨다[50].

본 연구에서 fenofibrate 단독처방은 혈중 중성지방과 유리 지방산을 감소시켰고 지방세포의 크기를 감소시켰을 뿐만 아니라 혈당 조절에도 긍정적인 결과를 나타내었다. 따라서 본 연구결과는 fenofibrate가 비만 쥐에서 PPAR α 작용을 통한 지질 이화작용을 촉진함으로써 혈중 유리 지방산과 중성지방의 감소를 가져오고, 그 결과 지방세포 비대성장을 억제함으로써 혈당조절에 공헌한다는 것을 시사하고 있다. 또한 fenofibrate와 수영운동의 병합처방이 fenofibrate 단독처방에 비해 혈당을 좀 더 효과적으로 감소시키지는 않았

지만, fenofibrate와 수영운동의 병합처방이 혈당을 감소시킨 결과를 보여줌으로써 fenofibrate와 수영운동의 병합처방이 고지방식으로 비만이 유도된 쥐에서 비만으로 증가된 혈당을 효과적으로 조절한다는 것을 보여주었다.

결론적으로 본 연구는 fenofibrate와 수영운동의 병합처방이 고지방식으로 비만이 유도된 쥐에서 비만, 지질대사 및 혈당을 효과적으로 개선한다는 것을 제시하였다.

4. 결론

본 연구는 fenofibrate 단독처방, 수영운동 단독처방 및 fenofibrate와 수영운동의 병합처방이 고지방식으로 유도된 비만을 효과적으로 조절하는지를 연구하였다. 연구결과를 요약정리하면 다음과 같다.

1. 고지방식으로 비만이 유도된 쥐에서의 fenofibrate 단독처방, 수영운동 단독처방 및 fenofibrate와 수영운동의 병합처방은 비만과 관련된 요인들을 감소시켰을 뿐만 아니라 혈액 속의 포도당 농도도 효과적으로 감소시켰다.
2. 고지방식이 섭취에 의해 증가된 비만과 관련된 요소들인 몸무게, 지방조직무게, 지방세포 크기 및 혈청 속의 중성지방과 자유 지방산의 농도는 fenofibrate 단독처방에 비해 fenofibrate와 수영운동의 병합처방에 의해 효과적으로 감소되었다.

이러한 연구결과를 종합해 보면, 본 연구는 고지방식으로 비만이 유도된 쥐에서의 fenofibrate 단독처방, 수영운동 단독처방 및 fenofibrate와 수영운동의 병합처방은 비만과 관련된 요인들과 혈중 포도당 농도를 효과적으로 감소시켰으며, fenofibrate와 수영운동의 병합처방은 fenofibrate 단독처방에 비해 비만과 지질대사를 좀 더 긍정적으로 개선하였다. 따라서 본 연구결과는 fenofibrate와 수영운동의 병합처방은 과잉 칼로리 섭취로 인한 비만 조절뿐만 아니라 비만과 관련된 대사증후군의 치료와 예방에 공헌할 것으로 기대된다.

References

1. G. A. Bray, "Risks of obesity", *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*, Vol.32, No.4 pp. 787-804, (2003).
2. J. H. Cho, N. J. Lee, S. H. Hong, D. K. Kim, S. Shin, J. H. Park, J. K. Kang, Y. B. Kim, S. Y. Hwang, "Effect of HGD-201 on obesity induced by high-fat diet in Zucker rats", *Laboratory Animal Research*, Vol.21, No.2 pp. 158-163, (2005).
3. T. Handa, K. Yamaguchi, Y. Sono, K. Yazawa, "Effects of fenugreek seed extract in obese mice fed a high-fat diet", *Bioscience Biotechnology Biochemistry*, Vol.69, No.6 pp. 1186-1188, (2005).
4. V. Von Diemen, E. N. Trindade, M. R. Trindade, "Experiment model to induce obesity in rats", *Acta Cirurgica Brasileira*, Vol.21, No.6 pp. 425-429, (2006).
5. American College of Sports Medicine (ACSM), "Position Stand: The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults", *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Vol.30, No.6 pp. 975-991, (1998).
6. C. Couillard, J. P. Després, B. Lamarche, J. Bergeron, J. Gagnon, A. S. Leon, D. C. Rao, J. S. Skinner, J. H. Wilmore, C. Bouchard, "Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study", *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, Vol.21, No.7 pp. 1226-1232, (2001).
7. R. Ross, I. Janssen, "Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations", *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Vol.33, No.6 pp. S521-S527, (2001).
8. R. N. Redinger, "Is enhanced energy utilization the answer to prevention of excessive adiposity?", *Journal of the Kentucky Medical Association*, Vol.107, No.6 pp. 211-217, (2009).
9. V. Saengsirisuwan, F. R. Perez, T. R. Kinnick, E. J. Henriksen, "Effects of exercise training and antioxidant R-ALA on glucose transport in insulin-sensitive rat skeletal muscle", *Journal of Applied Physiology*, Vol.92, No.1 pp. 50-58, (2002).
10. V. Saengsirisuwan, F. R. Perez, J. A. Sloniger, T. Maier, E. J. Henriksen, "Interactions of exercise training and alpha-lipoic acid on insulin signaling in skeletal muscle of obese Zucker rats", *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, Vol.287, No.3 pp. E529-E536, (2004).
11. L. T. Wier, G. W. Ayers, A. S. Jackson, A. C. Rossum, W. S. Poston, J. P. Foreyt, "Determining the amount of physical activity needed for long-term weight control", *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, Vol.25, No.5 pp. 613-621, (2001).
12. Richter EA, Ruderman NB. "AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease", *Biochemical Journal*, Vol.418, No.2 pp. 261-275, (2009).
13. M. Juhl, M. Kogevas, P. K. Andersen, A. M. Andersen, J. Olsen, "Is swimming during pregnancy a safe exercise?", *Epidemiology*, Vol.21, No.2 pp. 253-258, (2010).
14. S. Jeong, M. Yoon, "Liver PPAR α and UCP2 are involved in the regulation of ovariectomy-induced adiposity and steatosis by swim training", *Journal of Experimental & Biomedical Sciences*, Vol.16, No.4 pp. 239-246, (2010).
15. S. Jeong, M. Yoon, "Swimming's prevention of ovariectomy-induced obesity through activation of skeletal-muscle PPAR α ",

- International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, Vol.22, No.1 pp. 1-10, (2012).
16. Y. Lu, H. Li, S. W. Shen, Z. H. Shen, M. Xu, C. J. Yang, F. Li, Y. B. Feng, J. T. Yun, L. Wang, H. J. Qi, "Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in high-fat-diet fed Wistar rats", *Lipids in Health and Disease*, Vol.15, No.93 pp. 1-8, (2016).
 17. S. Jeong, M. Kim, M. Han, H. Lee, J. Ahn, M. Kim, Y. H. Song, C. Shin, K. H. Nam, T. W. Kim, G. T. Oh, M. Yoon, "Fenofibrate prevents obesity and hypertriglyceridemia in low-density lipoprotein receptor-null mice", *Metabolism*, Vol.53, No.5 pp. 607-613, (2004).
 18. M. Yoon, S. Jeong, H. Lee, M. Han, J. H. Kang, E. Y. Kim, M. Kim, G. T. Oh, "Fenofibrate improves lipid metabolism and obesity in ovariectomized LDL receptor-null mice", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol.302, No.1 pp. 29-34, (2003).
 19. C. Dreyer, G. Krey, H. Keller, F. Givel, G. Helftenbrin, W. Wahli. "Control of the peroxisomal betaoxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors", *Cell*, Vol.68, No.5 pp. 879-887, (1992).
 20. A. S. Muerhoff, K. J. Griffin, E. F. Johnson, "The peroxisome proliferator activated receptor mediates the induction of CYP4A6, a cytochrome P450 fatty acid omega-hydroxylase, by clofibric acid", *Journal of biological chemistry*, Vol.267, No.27 pp. 19051-19053, (1992).
 21. K. Sander, D. Beatrice, W. Walter, "Roles of PPARs in health and disease", *Nature*, Vol.405, No.6785 pp. 421-424, (2000).
 22. O. Sato, C. Kuriki, Y. Fukui, K. Motojima, "Dual promoter structure of mouse and human fatty acid translocase/CD36 genes and unique transcriptional activation by peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma ligands", *Journal of Biological Chemistry*, Vol.277, No.18 pp. 15703-15711, (2002).
 23. M. P. Mosti, M. Ericsson, R. G. Erben, C. Schüler, U. Syversen, A. K. Stunes, "The PPAR α Agonist Fenofibrate Improves the Musculoskeletal Effects of Exercise in Ovariectomized Rats", *Endocrinology*, Vol.157, No.10 pp. 3924-3934, (2016).
 24. K. I. Lee, J. M. Kim, J. Y. Park, J. W. Kim, J. Y. Mok, M. K. Park, H. J. Lee, S. H. Hong, W. Li, D. K. Kim, "The Effect of Fenofibrate and Exercise on Metabolic Syndrome and Hepatic Steatosis in OLETF Rats", *Journal of Korean Endocrine society*, Vol.22, No.3 pp. 192-202, (2007).
 25. N. W. Kan, C. S. Ho, Y. S. Chiu, W. C. Huang, P. Y. Chen, Y. T. Tung, C. C. Huang, "Effects of resveratrol supplementation and exercise training on the exercise performance in middle-aged mice", *Molecules*, Vol.21, No.661 pp. 1-12, (2016).
 26. S. S. Shin, M. Yoon, "Korean red ginseng (*Panax ginseng*) inhibits obesity and improves lipid metabolism in high fat diet-fed castrated mice", *Journal of Ethnopharmacol*, Vol.210, pp. 80-87, (2018).
 27. L. Geng, B. Liao, L. Jin, Z. Huang, C. R. Triggler, H. Ding, J. Zhang, Y. Huang, Z. Lin, A. Xu, "Exercise Alleviates Obesity-Induced Metabolic Dysfunction via Enhancing FGF21 Sensitivity in Adipose Tissues", *Cell Reports*, Vol.26, No.10 pp. 2738-2752, (2019).
 28. S. Jeong, M. Yoon, "Inhibition of the actions of peroxisome proliferator-activated receptor alpha on obesity by estrogen", *Obesity*, Vol.15, No.6 pp. 1430-1440, (2007).
 29. S. Jeong, M. Yoon, "17 β -Estradiol inhibition of PPAR γ -induced adipogenesis and adipocyte-specific gene expression", *Acta Pharmacological Sinica*, Vol.32, No.2 pp. 230-238, (2011).

30. Han DB, Payne WA, Mauer EB, *Focus on health (7th ed.)*, pp. 147-150, Mcgraw-Hill Higher Education, (2005).
31. S. I. Lin, T. C. Thomas, L. H. Storlien, X, F, Huang, "Development of high fat diet-induced obesity and leptin resistance in C57Bl/6J mice", *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, Vol.24, No.5 pp. 639-646, (2000).
32. R. S. Surwit, M. N. Feinglos, J. Rodin, A. Sutherland, A. E. Petro, E. C. Opara, C. M. Kuhn, M. Rebuffé-Scrive, "Differential effects of fat and sucrose on the development of obesity and diabetes in C57BL/6J and A/J mice", *Metabolism*, Vol.44, No.5 pp. 645-651, (1995).
33. L. Liu, Y. Li, T. O. Tollefsbol, "Gene-environment interactions and epigenetic basis of human diseases", *Current Issues in Molecular Biology*, Vol.10, pp. 25-36, (2008).
34. E. D. Rosen, B. M. Spiegelman, "Molecular regulation of adipogenesis", *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, Vol.16, pp. 145-171, (2000).
35. J. S. Flier, "Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic", *Cell*, Vol.116, No.2 pp. 337-350, (2004).
36. K. Yagi, D. Kondo, Y. Okazaki, K. Kano, "A novel preadipocyte cell line established from mouse adult mature adipocytes", *Biochemica and Biophysical Research Communications*, Vol.321, No.4 pp. 967-974, (2004).
37. A. C. Silveira, T. Fernandes, Ú. P. R. Soci, J. L. P. Gomes, D. L. Barretti, G. G. F. Mota, C. E. Negrão, E. M. Oliveira, "Exercise Training Restores Cardiac MicroRNA-1 and MicroRNA-29c to Nonpathological Levels in Obese Rats", *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Vol.2017, ID 1549014 pp. 1-2, (2017).
38. F. Bourgeois, A. Alexiu, D. Lemonnier, "Dietary-induced obesity: effect of dietary fats on adipose tissue cellularity in mice", *British Journal of Nutrition*, Vol.49, No.1 pp. 17-26, (1983).
39. J. Auwerx, K. Schoonjans, J. C. Fruchart, B. Staels, "Transcriptional control of triglyceride metabolism: fibrates and fatty acids change the expression of the LPL and apo C-III genes by activating the nuclear receptor PPAR", *Atherosclerosis*, Vol.124, pp. S29-S37, (1996).
40. G. Martin, K. Schoonjans, A. M. Lefebvre, B. Staels, J. Auwerx, "Coordinate regulation of the expression of the fatty acid transport protein and acyl-CoA synthetase genes by PPARalpha and PPARgamma activators", *Journal of biological chemistry*, Vol.272, No.45 pp. 28210-28217, (1997).
41. M. Yoon, S. Jeong, C. J. Nicol, H. Lee, M. Han, J. J. Kim, Y. J. Seo, C. Ryu, G. T. Oh, "Fenofibrate regulates obesity and lipid metabolism with sexual dimorphism", *Experimental & molecular medicine*, Vol.34, No.6 pp. 481-488, (2002).
42. S. Skrede, J. Bremer, R. K. Berge, A. C. Rustan, "Stimulation of fatty acid oxidation by a 3-thia fatty acid reduces triacylglycerol secretion in cultured rat hepatocytes", *Journal of lipid research*, Vol.35, No.8 pp. 1395-1404, (1994).
43. T. L. Rachid, A. Penna-de-Carvalho, I. Bringhenti, M. B. Aguilã, C. A. Mandarim-de-Lacerda, V. Souza-Mello, "Fenofibrate (PPARalpha agonist) induces beige cell formation in subcutaneous white adipose tissue from diet-induced male obese mice", *Molecular and Cellular Endocrinology*, Vol.402, pp. 86-94, (2015).
44. F. T. Frias, K. C. E. Rocha, M. de Mendonça, G. M. Murata, H. N. Araujo, L. G. O. de Sousa, É. de Sousa, S. M. Hirabara, N. C. Leite, E. M. Carneiro, R. Curi, L. R. Silveira, A. C. Rodrigues, "Fenofibrate reverses changes induced by high-fat diet on metabolism in mice muscle and visceral adipocytes", *Journal of*

- Cell Physiology*, Vol.233, No.4 pp. 3515–3528, (2018).
45. Y. Mori, K. Hoshino, K. Yokota, T. Yokose, M. Tajima, “Increased visceral fat and impaired glucose tolerance predict the increased risk of metabolic syndrome in Japanese middle-aged men”, *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, Vol.113, No.6 pp. 334–339, (2005).
 46. I. Juhan-Vague, P. E. Morange, M. C. Alessi, “The insulin resistance syndrome: implications for thrombosis and cardiovascular disease”, *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, Vol.32, No.5–6 pp. 269–273, (2002).
 47. A. Okuno, H. Tamemoto, K. Tobe, K. Ueki, Y. Mori, K. Iwamoto, K. Umesono, Y. Akanuma, T. Fujiwara, H. Horikoshi, Y. Yazaki, T. Kadowaki, “Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats”, *Journal of Clinical Investigation*, Vol.101, No.6 pp. 1354–1361, (1998).
 48. N. Kubota, Y. Terauchi, H. Miki, H. Tamemoto, T. Yamauchi, K. Komeda, S. Satoh, R. Nakano, C. Ishii, T. Sugiyama, K. Eto, Y. Tsubamoto, A. Okuno, K. Murakami, H. Sekihara, G. Hasegawa, M. Naito, Y. Toyoshima, S. Tanaka, K. Shiota, T. Kitamura, T. Fujita, O. Ezaki, S. Aizawa, R. Nagai, K. Tobe, S. Kimura, T. Kadowaki, “PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance”. *Molecular Cell*, Vol.4, No.4 pp. 597–609, (1999).
 49. T. Kadowaki, “Insights into insulin resistance and type 2 diabetes from knockout mouse models”, *Journal of Clinical Investigation*, Vol.106, No.4 pp. 459–465, (2000).
 50. J. D. McGarry, R. L. Dobibins, “Fatty acid, lipotoxicity and insulin secretion”, *Diabetologia*, Vol.42, No.2, pp. 128–138, (1999).