Exercise and Activation of Brown Adipose Tissue

Hyuek Jong Lee*

Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing, China

ABSTRACT

Brown adipose tissue (BAT) is a key player to maintain body temperature due to its thermogenic function. BAT, previously known to exist only in mammals and the human neonate, has received great attention for the treatment of obesity and diabetes, ever since it is reported that human adults have functional BAT recently. Heat production using fatty acid and glucose in BAT is induced by uncoupling protein 1 (UCP1) and the induction of UCP1 is tightly associated with the activation of β 3-adrenergic receptor (β 3-AR) that is also activated by exercise. Indeed, exercise is one of the most strongest stimuli for lipolysis in adipose tissue, leading to releasing fatty acid that will be taken up by BAT. However, the effect of exercise in BAT activation has been controversial depending on the adiposity, exercise modes, exercise intensities and exercise durations. In this review, therefore, the origin of brown adipose tissue and biological mechanism of BAT activation will be reviewed then previous results on BAT activation after exercise training will be discussed.

Received: October 30, 2017

Accepted: January 20, 2018

Published online: January 31, 2018

Keywords:

Brown adipose tissue
 β 3-adrenergic receptor
Exercise
Thermogenesis
Uncoupling protein 1

© The Asian Society of Kinesiology and the Korean Academy of Kinesiology

서론

인간의 지방은 크게 백색지방과 갈색지방으로 구분된다. 백색지방은 에너지를 저장하는 역할을 하는 반면, 갈색지방은 지방을 이용하여 열을 생성하는 조직이다. 최근 백색지방내 형성되는 갈색지방인 *beige* 세포의 발견으로 갈색지방에 대한 연구가 활성화 되고 있다. 전통적인 갈색지방과 *beige* 세포는 그 기원과 형성 과정이 다소 상이하지만 지방산을 이용하여 열을 생성한다는 측면에서는 그 기능을 공유한다. 성인에서 50g의 갈색지방이 완전히 활성화되면 안정시 에너지 대사량의 약 20%를 차지한다 (Cypess et al., 2009). 또한, 저온 노출(cold exposure)은 갈색지방을 활성화 시킴으로써 혈장내 중성지방 소비량을 증가시키고 궁극적으로 에너지 대사를 증가시켜 체중 증가

를 억제시키는 효과를 가진다(Bartelt et al., 2011; Ouellet et al., 2012; Yoneshiro et al., 2013). 따라서 갈색지방의 양을 증대시키거나 갈색지방을 활성화 하는 것은 대사증후군을 예방 또는 치료하는데 있어 효과적인 방법이 될 수 있다 (Liu et al., 2013; Stanford et al., 2013). 운동은 대사증후군을 예방하는데 가장 효과적인 방법 중 하나이며 지방으로부터 지방산을 분비시켜 운동 중 에너지원으로 사용함으로써 체내 지질 대사를 조절한다. 또한, 운동이 지방으로부터 지방산을 분비시키는 메커니즘은 운동을 제외한 다른 자극원들에 의하여 갈색지방의 지방산이 분비되는 메커니즘과 유사하다. 그럼에도 불구하고 운동이 갈색지방의 활성화를 유도하는지에 대해서는 많은 논란이 남아 있다. 이에 본 연구에서는 *beige* 세포를 제외한 전통적인 갈색지방만을 대상으로 갈색지방의 기원, 갈색지방의 역할, 갈색지방의 활성화 기전을 알아보고 이를 바탕으로 운동이 갈색지방의 활성화에 미치는 영향을 알아보고자 한다.

*Correspondence: Hyuek Jong Lee, Key Laboratory of Animal Ecology and Conservation Biology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100101, China.

E-mail adress: hyuekjong.lee@gmail.com

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

갈색지방세포의 기원 및 발달

백색지방 세포와 갈색지방 세포는 유전자의 발현과 세포의 형태 그리고 지질 대사에 있어 유사성을 가지고 있기에 과거에는 두 세포가 같은 전구세포(precursor cell)로부터 분화된다고 간주되었다(Gesta et al., 2007; Hansen & Kristiansen, 2006; Rosen & Spiegelman, 2000). 그러나 갈색지방 세포는 근육 세포와 같은 전구세포에서 분화된다는 것이 밝혀졌다. 어린 쥐의 근육에서 채취한 CD34⁺ 세포(Crisan et al., 2008) 및 피부근육분절(dermomyotome)에서 채취한 engrailed-1(En-1) 발현 세포도(Atit et al., 2006) 실험실 수준에서 갈색지방 세포로 분화되는 것으로 보고되었으나 최근 근육 세포와 갈색지방 세포는 같은 근육성 전사인자의 유전형(myogenic transcriptional signature)을 공유하며(Timmons et al., 2007), 갈색지방 세포는 근육성 직계형(myogenic lineage) 유전자인 Myf5를 발현하는 전구 세포로부터 분화된다는 것이 보고된 이후(Seale et al., 2008) 갈색지방 세포의 기원은 Myf5 발현 전구세포가 정설이 되어가고 있다.

생체내 갈색지방의 역할

갈색지방과 열 생성(Thermogenesis)

갈색지방은 비오한성 열생성(nonshivering thermogenesis)을 통하여 추위로 부터 생명체를 보호한다(Bi & Li, 2013). 특히 태어나면서 자궁 내 온도보다 낮은 온도에 노출되는 신생아는 오한(shivering)으로 부터 열을 생성할 수 없기 때문에 갈색지방을 통한 열생성이 체온을 유지하는데 매우 중요하다(Lean et al., 1986). 갈색지방의 기능이 저하된 갓 태어난 양(sheep)은 생명에 지장을 줄 수 있는 치명적인 저체온증을 보이며(Symonds, 1995), cold syndrome으로 생명을 잃는 신생아도 건강한 신생아에 비해 적은 양의 갈색지방을 가지는 것으로 보고되었다(Aherne & Hull, 1966). 갈색지방은 신생아에 있어 체온 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 간주되고 있으나, 저온 상태를 신생아에게 적용할 수 없다는 실험적인 한계 때문에 인간을 대상으로 한 직접적인 연구결과는 미비하다. 일반적으로 50% 이상의 성인은 갈색지방을 가지고 있으나 이중 97%는 비활성화된 갈색지방을 가지고 있다(Cypess et al., 2009; Vosselman et al., 2013). 갈색지방의 발열 기능은 갈색지방세포에 특이적으로 발현하는 uncoupling protein

1(UCP1)에 의해 조절된다(Heaton et al., 1978). UCP1은 미토콘드리아의 내막(inner membrane)에서 부터 미토콘드리아 기질(mitochondria matrix)로 전자(proton)를 전달하며 이때 ATP가 ATP synthase에 의해 촉매(catalyzed)되지 않는 대신 열을 생성한다(Boss et al., 2000; Lowell & Flier, 1997). 체내 UCP1 발현을 억제한 마우스는 체온 조절에 결함을 보이지만 UCP2의 보상작용으로 인해 비만을 야기하지는 않는다(Enerback et al., 1997). 그러나 UCP1 결핍 마우스를 열 손실을 발생시키지 않는 thermoneutral 환경에 노출시키면 비만이 발생한다(Feldmann et al., 2009). 반면, UCP1을 지방에서만 과발현 시킨 마우스는 고지방식이 섭취시 체중 증가가 감소된다(Baumruk et al., 1999). 추위에(19°C 및 얼음) 노출된 성인을 대상으로 한 실험에서도 갈색지방을 가지고 있는 피험자가 갈색지방을 갖지 않은 피험자에 비하여 피부 온도가 보다 높은 것으로 알려져 있다(Yoneshiro et al., 2011). 이와 같은 연구 결과들은 UCP1이 체중조절과 적어도 thermoneutral 환경에서는 생체 내 대사를 조절하는데 있어 중요한 역할을 담당한다는 것을 보여준다.

갈색지방과 지질대사

단기간 또는 장기간 동안 추위에 노출된 인간에서는 혈장 중성지방의 일시적 감소가 보고되었다(Bakker et al., 2014; van der Lans et al., 2013). 인간의 갈색지방 크기는 나이, BMI 그리고 체중에 반비례한다(Cypess A M et al., 2009). 건강한 30대 성인을 추위에 노출시키면 27°C 상온에서는 활성화되지 않았던 쇄골상림프절(supraclavicular) 및 척추 주변에 위치한 갈색지방이 활성화 된다(Saito et al., 2009). 또한 20대의 건강한 성인이 19°C의 방에서 얼음에 발을 2시간 동안 넣으며, 에너지 소비량이 갈색지방이 활성화된 피험자가 갈색지방이 활성화되지 않은 피험자보다 유의하게 증가 한다(Yoneshiro et al., 2009). 갈색지방의 열생성에 동원되는 주된 에너지원은 유리지방산과 글루코스이다(Cannon B and J., 2004). 더욱이, 장기간 동안 UCP1의 발현을 증가시키는 b3-adrenergic receptor(AR)를 활성화 시키면 갈색지방 및 백색지방의 지방산 분해가 가속화 된다(Mottillo et al., 2014). 갈색지방의 활성화는 지방조직내에서 지방분해를 조절하는 adipose triglyceride lipase(ATGL) 및 hormone-sensitive lipase(HSL)의 인산화를 통해 지방산을 분비시킨다. 분비된 지방산은 갈색지방을 통해 열로 전환되며, UCP1 발현을 증가시키는 또 다른 자

극원인 추위에 쥐를 노출시키면 혈장내 중성지방이 감소함으로써 고지혈증에 치료적 효과를 보인다(Bartelt et al., 2011). 건강한 쥐의 갈색지방을 또 다른 건강한 쥐에 이식하여 그 크기를 인위적으로 증가시키면 고지방식이 처치에도 불구하고 체중증가를 감소시키며(Liu et al., 2013; Stanford et al., 2013; Zhu et al., 2014), leptin receptor를 제거한 마우스에서도 갈색지방의 이식은 체중감소를 야기한다(Liu et al., 2015). 이식된 갈색지방은 이식을 받은 마우스의 갈색지방(intact brown adipose tissue)으로 부터 갈색지방을 활성화시키는 다양한 단백질 및 사이토카인을 분비함으로써 체내 중성지방을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 그러나 갈색지방의 이식은 안정성이 확인되지 않았기에 인체에 적용하기 어렵다. 따라서 약물 또는 실험실 내에서 인위적으로 분화시킨 갈색지방세포의 주입 그리고 운동 등이 갈색지방을 인위적으로 활성화시킬 수 있는 선택적 제안으로 부상하고 있다. 한편, ApoE 또는 lipoprotein 수용체를 제거한 마우스를 대상으로 한 실험에서는 간(liver)이 혈장내 지질단백(lipoprotein)을 제거할 수 있는 능력을 넘어서는 지방분해가 갈색지방에 의해 유도되면, 죽상경화판(atherosclerotic plaque)의 발생이 가속화됨을 보여주었다(Dong et al., 2013). 그러나 간의 지질단백 제거 능력을 보유한 APOE*3-Leiden.CETP 과발현 마우스에서는 죽상관상동맥의 발현이 억제된다(Berbee et al., 2015). 이는 갈색지방의 활성이 항비만 효과를 가지고 있음에도 불구하고 심혈관 질환을 가지고 있는 환자들에게는 갈색지방의 활성을 치료적 차원에서 적용할 때는 신중하게 접근해야 할 필요가 있음을 시사한다.

갈색지방과 당뇨

갈색지방은 열생성 과정에서 지방산 및 글루코스를 주된 에너지원으로 이용하기 때문에(Bartelt et al., 2011; Cannon & Nedergaard, 2004; Townsend & Tseng, 2014), 갈색지방의 활성화는 생체내 글루코스의 대사에 영향을 미친다. 더욱이, 비만 및 당뇨병환자에서는 갈색지방의 글루코스 섭취 능력이 현저히 감소되어 있음이 보고되었다(Jacene et al., 2011; Lee et al., 2010; Orava et al., 2013). 최근의 연구결과들은 갈색지방의 크기 또는 그 활성화 정도가 인슐린 저항성과 관련이 있음을 시사한다. Streptozotocin으로 제 1형 당뇨병을 유도한 마우스에 갈색지방을 이식하면 글루코스의 조직내 섭취량이 증가하여 궁극적으로 혈장내 글루코스의 농도가 낮아지며(Gunawardana & Piston,

2015; Gunawardana & Piston, 2012), 고지방 식이를 처치한 마우스에서도 갈색지방의 이식은 인슐린 민감도를 증대시킨다(Liu et al., 2015; Liu et al., 2013; Stanford et al., 2013; Zhu et al., 2014). 당뇨병 치료에 사용되는 metformin 역시 갈색지방의 활성화를 통해 마우스의 혈중 중성지방 농도를 감소시킨다(Geerling et al., 2014). 뿐만 아니라, 인간의 줄기세포에서 분화시킨 갈색지방세포를 마우스에 이식하면 글루코스 내성이 향상되며(Nishio M et al., 2012), 추위에 노출되거나 β 3-adrenergic receptor(β 3-AR) 작용제(agonist)인 CL-316,243를 비만 쥐에 처치하면 갈색지방을 활성화를 통한 글루코스 내성이 향상된다(Liu et al., 1998; Vallerand et al., 1986). 인간을 대상으로 한 실험에서도 역시 추위에 노출된 실험군은 통제군에 비해 약 12배 정도 글루코스의 섭취가 증가하였고(Orava et al., 2011) 인슐린 민감도도 함께 증가하였다(Chondronikola et al., 2014). 따라서, 갈색지방의 활성화는 당뇨환자에게 있어 글루코스의 내성을 증가시킴으로써 인슐린 저항성을 완화시킬 수 있는 치료적 목적으로 이용될 수 있음을 의미한다.

갈색지방의 활성화 기전

갈색지방을 활성화시키는 대표적인 자극원은 추위이며 추위에 의한 β 3-AR의 활성화는 열 생성에 관여하는 유전자의 발현을 유도하는 주된 신호자극이다. 추위는 노르에피네프린(norepinephrine)을 증가시키고, 증가된 노르에피네프린은 그 수용체인 β 3-AR를 활성화시켜 결과적으로 갈색지방내 UCP1의 발현을 증가시킨다(Collins, 2011; Murano et al., 2009). 또한 β 3-AR를 활성화시키는 작용제를 처치하면 갈색지방의 활성화를 통해 마우스의 백색지방 크기를 감소시킨다(de Souza et al., 1997; Liu et al., 1998). 이와 같이 β 3-AR의 신호전달 체계를 경유하여 갈색지방의 활성화를 조절하는 인자들은 fibroblast growth factor 21(FGF21)(Coskun et al., 2008; Xu et al., 2009), 갑상성 호르몬(thyroid hormone)(Lopez et al., 2010; Silva, 1995), bone morphogenetic proteins(BMPs)(Qian et al., 2013; Tseng et al., 2008; Whittle et al., 2012), interleukin-6(IL-6)(Li et al., 2002; Stanford et al., 2013; Wallenius et al., 2002), 그리고 estradiol(E2)(Martinez de Morentin et al., 2014) 등이 있다.

β 3-AR 의존형 갈색지방 활성화 인자

내분비성 호르몬인 FGF21은 FGF family에 속한 단백질

질로서 지방세포에 직접적으로 결합하여(Hondares et al., 2010) 교감신경의 활성화를 유도한다(Douris et al., 2015). FGF21은 주로 간에서 분비되지만 갑상선, 골격근, 백색 지방 및 갈색지방에서도 분비된다(Salminen et al., 2017). FGF21 단백질을 주입한 마우스는 갈색지방내 UCP1의 발현을 증가시키지만, 이러한 효과는 β -AR 억제제를 처치한 마우스 및 β -AR을 제거한 마우스에서는 나타나지 않는다(Douris et al., 2015). BMPs는 β 3-AR 보다는 갈색지방 전구세포(progenitor cell)에 존재하는 BMP 수용체(type I and II)에 결합하여 갈색지방 세포의 분화를 조절한다. 흥미롭게도 BMP 수용체를 제거하면 백색지방의 교감신경을 자극시켜 백색지방의 갈색지방화를 유도한다(Schulz et al., 2013). 그러나 갑상선 호르몬 또는 β -AR 길항제(agonist)에 의해 그 발현이 증가되는 BMP8B는 갈색지방의 교감신경 톤(tone)을 증가시킴으로써 갈색지방의 열 생성에 관여하며(Whittle et al., 2012), β -AR 억제제를 처치한 마우스에서는 갑상선 호르몬에 의한 갈색지방의 열 생성이 관찰되지 않는다(Lopez et al., 2010). 따라서 적어도 BMP8B의 갈색지방 활성화는 β 3-AR에 의해 조절됨을 알 수 있다. 염증을 유발하는 싸이토카인인 IL-6는 비만에 의한 인슐린 저항성을 야기한다(Pal et al., 2014). 그러나 바이러스를 이용하여 마우스 뇌에 IL-6를 과발현 시키면 식이섭취량에 변화 없이도 복부 지방량 및 체중의 감소를 야기하며 또한 갈색지방의 UCP1 발현을 증가시킨다. 그러나 이러한 변화는 갈색지방의 교감신경을 제거한 마우스에서는 관찰되지 않는다(Li et al., 2002). 또한 건강한 쥐의 갈색지방을 고지방 식이를 섭취한 마우스에 이식하면 항비만 효과를 가져오나 IL-6를 제거한 마우스에 이식하면 항 비만 효과가 나타나지 않는다(Stanford K I et al., 2013). 따라서 IL-6는 β 3-AR의 활성화를 통한 갈색지방의 열 생성을 유도함으로써 체중 조절에 기여한다. E2는 시상하부 복내측 핵에(ventromedial hypothalamic nucleus) 특이적으로 발현하는estrogen receptor alpha(ERa)에 결합하여 AMP activated protein kinase(AMPK)를 억제함으로써 교감신경을 활성화 시켜 갈색지방의 열 생성을 증가시킨다(Martinez de Morentin et al., 2014). 이런 결과들은 갈색지방의 활성화는 주로 β 3-AR을 경유하는 교감신경계의 활성화를 통해 발생함을 보여준다.

β 3-AR 비의존형 갈색지방 활성화 인자

한편 β 3-AR 신호전달체계를 이용하지 않는 대표적

인 갈색지방의 활성화 요소로는 atrial natriuretic peptide(ANP)(Santhekadur et al., 2017)가 있다. ANP는 심장(특히 심방)에서 분비되는 펩타이드 호르몬(a peptide hormone)으로서 혈관내 혈류의 양 및 혈압을 조절하고, 인슐린의 순환(circulation)을 증가시키며 췌장의 섬세포(islet cell)로부터 글루카곤의 분비를 억제하고 지방세포로부터 지방분해를 억제하는 기능을 가진다(Santhekadur et al., 2017). 더욱이, ANP는 지방세포에서 발현하는 atrial natriuretic peptide receptor A(NPRA)에 결합하여 cGMP-dependent protein kinase(PKG)를 활성화시키고, 이로 인해 활성화된 p38 α MAPK는 미토콘드리아 신생(mitochondrial biogenesis) 및 uncoupled respiration를 증가시켜 궁극적으로 UCP1를 증가시키고 이는 갈색지방을 활성화를 통한 열생성의 증가를 유도한다(Bordicchia et al., 2012). 지방 분해라는 기능적 측면에서 ANP의 신호전달 체계는 β 3-AR의 신호체계와 유사성을 갖는다. 그러나 β 3-AR에 의한 지방분해는 cyclic adenosine monophosphate(cAMP) 발현 증가에 의한 cAMP-dependent protein kinase(PKA)의 활성화가 HSL 및 perilipins의 인산화를 유도하는 방식으로 진행된다(Carmen & Victor, 2006). 따라서 ANP는 β 3-AR의 신호전달 체계와 독립된 신호체계로 갈색지방을 활성화 하는 것으로 알려진 펩타이드 호르몬이다.

운동과 갈색지방의 활성화

운동과 지방분해

운동은 혈장 노르에피네프린의 농도를 증가시킨다. 운동은 그 종류, 강도 그리고 기간에 상관없이 혈장 노르에피네프린의 농도를 증가시키며 이 중 운동의 강도가 노르에피네프린의 증가를 결정하는데 가장 큰 역할을 한다. 뿐만 아니라 장기간의 지구성 트레이닝을 받은 피험자는 운동 후 혈장 노르에피네프린의 증가가 운동하지 않은 피험자보다 보다 유의하게 증가한다(Zouhal et al., 2008). 운동에 의해 증가한 노르에피네프린은 지방분해를 조절한다. 흥미로운 사실은 노르에피네프린은 운동의 강도에 따라 그 발현이 증가하지만 운동의 강도가 증가된다고 하여 지방분해의 양이 가속화되지는 않는다. 최대산소섭취량의 40-50%의 강도로 운동을 하면, 신체의 지방에서 분해되는 지방산이 운동 초기 약 30분까지는 약 2-3배 정도 증가하다가 4시간이 지나면 5배 이상 증가한다. 보다 낮은 강도인 최대산소섭취량의 40-50%로 운동을 할 경우에도

역시 안정시에 비하여 약 2.5배의 지방분해가 지방을 통해 일어나지만 이후 운동의 강도를 증가시켜도 더 이상의 지방분해는 일어나지 않는다. 이런 결과들은 일정수준 이상으로 증가된 노르에피네프린은 운동중 지방분해 외의 다른 기능을 수행하는데 사용될 수 있음을 시사한다. 지방의 지방분해는 운동이 끝난 후에는 감소하지만 약 24 시간까지는 안정시 보다 높은 수준을 유지한다(Tsiloulis and Watt, 2015). 따라서 운동에 의한 노르에피네프린의 증가 및 그에 따른 지방분해는 갈색지방에서의 열생성과 관련된 중요한 신호기전으로 작용될 수 있음을 시사한다.

운동과 갈색지방 활성화 요소

갈색지방의 활성화를 조절하는 FGF21, IL-6 그리고 ANP는 그 발현이 운동을 통해 조절된다. FGF1의 발현은 운동에 의해 증가한다. 마우스를 대상으로 60분간 30m/min의 속도로 트레드밀 운동을 시행했을 때에도 인간과 동일하게 혈장내 FGF21의 유의한 증가를 관찰하였다(Tanimura et al., 2016). 흥미로운 점은 마우스를 대상으로 급성 운동을 시행한 경우 FGF21의 발현은 골격근과 백색지방 보다는 간에서 주로 증가한다는 점이다(Kim et al., 2013). 따라서 운동을 통한 FGF21의 증가는 간을 통해 증가되며 증가된 FGF21은 갈색지방의 활성화에 기여할 수 있다는 점을 시사한다. Cuevas-Ramos 등은 60명의 건강한 여성을 대상으로 2주간의 트레드밀 운동을 시행한 결과 혈장 FGF21이 트레이닝 후 유의하게 증가하였음을 보고하였다(Cuevas-Ramos et al., 2012). 지구성 트레이닝 뿐만 아니라 급성운동 역시 FGF21의 증가를 가져온다. Tanimura 등은 건강한 20대 성인을 대상으로 최대산소섭취량 75%의 강도로 60분간 사이클 에르고미터를 시행한 결과 혈장 FGF21이 급성 운동후 유의하게 증가하였음을 보고하였다(Tanimura et al., 2016). 염증성 사이토카인인 IL-6가 운동에 의해 증가된다는 사실은 이미 잘 알려져 있다. 급성 운동 또는 근력운동(eccentric or concentric contraction) 운동은 그 강도 및 시간에 비례하여 혈장내 IL-6의 발현을 증가시키나 장기간의 트레이닝은 운동에 의해 증가하는 IL-6의 발현을 감소시킨다(Reihmane & Dela, 2014). IL-6는 면역세포에서 분비되는 것으로 알려져 있으나 운동에 의해 증가되는 IL-6는 주로 근육에서 분비된다(Steensberg et al., 2002). 따라서 운동시 근육에서 분비되는 IL-6 역시 갈색지방 활성화에 기여할 수 있는 요소이다. 혈장내 ANP 농도 역시 운동에 의해 조절된다. 최

대산소섭취량 75%의 강도로 30분간 1회성 운동을 시행하면, 운동중 혈장 ANP 농도는 증가하나 운동 직후 감소한다(Follenius & Brandenberger, 1988). 장시간의 운동에 의한 ANP의 변화를 알아보기 위해 건강한 성인을 대상으로 100 km 울트라 마라톤 경주 전과 후 혈액 분석을 시행한 연구에서는 울트라 마라톤 경주 후 혈장 ANP 농도의 유의한 증가를 보고하였다(Ohba et al., 2001). 운동은 건강한 성인 뿐만 아니라 심질환자에게 있어서도 ANP 농도 증가를 유도한다. 만성적 심기능 상실(heart failure) 환자의 안정시 혈장 ANP 농도는 일반이 보다 높다. 그럼에도 불구하고 심기능 상실 환자를 대상으로 지칠때 까지 에르고미터(60rpm) 운동을 시행하면 운동 중 그리고 운동 후 혈장 ANP 농도가 운동 전 보다 유의하게 증가한다(Steele et al., 1997).

운동과 갈색지방에서의 열생성 유전자 발현

운동에 의한 갈색지방 활성화 및 열생성의 효과에 대한 연구는 1970년대부터 시작되었으나 아직 통일된 결과를 가져오지 못하고 있다. 오래 전에 시행된 연구결과들은 운동이 갈색지방의 활성화 또는 열 생성에 관여하지 않는다는 것을 보여준다(Scarpance et al., 1994; Shibata & Nagasaka, 1987; Wickler et al., 1987). Shibata & Nagasaka 는 20 m/min의 속도로 30분간 트레드밀 위에서 2주 동안(주 5회) 트레이닝 시킨 쥐와 통제군을 대상으로 20 m/min의 속도로 30분간 강화(forced exercise) 운동 시 대장 및 갈색지방의 온도변화를 측정하였다. 대장 및 갈색지방의 온도는 운동중 트레이닝 집단에서 모두 상승하였으며 두 장치의 온도 변화는 비슷한 경향을 보였다. 그러나 통제군에서는 대장 보다는 갈색지방에서의 온도 증가가 현저히 증가하였다. 이는 트레이닝을 받지 않는 쥐는 운동에 의해 발생하는 열의 상당 부분을 갈색지방을 통해 배출하지만 트레이닝은 갈색지방의 열 생성을 저하시킨다는 것을 의미한다(Shibata & Nagasaka, 1987). 또한 Wickler 등은 6주간 17m/min의 속도로 90분간 트레드밀을 운동을 시킨 쥐를 대상으로 노르에피네프린을 주입했을 때 산소 섭취량의 변화 및 갈색지방의 양(mass)의 변화가 없음을 보고하였다(Wickler et al., 1987). Scarpance 등의 연구에서는 어린 쥐(3주령)와 늙은 쥐(23개월)를 대상으로 최대산소섭취량의 70%에 해당하는 강도로 9주간(주당 5회) 트레드밀 운동을 실시하였으나 두 그룹 모두에서 갈색지방의 UCP1 발현에는 변화가 없었다(Scarpance et al., 1994). 최근에 발

표된 Matteis 등의 연구에서는 쥐를 대상으로 최대산소섭취량의 60% 강도로 1주 및 6주간 트레드밀 운동을 실시한 결과 갈색지방에서의 UCP1 및 $\beta 3$ -AR의 발현은 트레이닝에 의해 증가되지 않았으나 갈색지방내 지방 크기는 1주 및 6주의 트레이닝을 통해 유의하게 감소하였고, 마이토콘드리아의 생성에 관여하는 peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 alpha(PGC1-alpha)의 발현이 유의하게 증가하였으며, 또한, 젖산을 혈장막(plasma membrane)으로 전달하는 monocarboxylate transporter 1의 발현이 현저하게 증가하였음을 보여준다(De Matteis et al., 2013). 운동과 $\beta 3$ -AR의 자극을 동시에 부여하기 위해 12°C 및 22°C에서 최대 산소섭취량의 60% 강도로 6주 동안(30분/일, 5일/주) 트레드밀 운동을 실시한 쥐에 있어서도 UCP1의 증가는 저온에서 운동을 시행한 그룹에서 증가하였고 22°C에서 트레이닝을 실시한 쥐에서는 통제군과 차이가 없었다(Seebacher & Glanville, 2010). 반면, 비만 쥐를 이용한 실험들은 이전 연구들과 상이한 결과를 보인다. Leptin receptor를 제거한 비만 마우스를 대상으로 매일 2시간씩 6주 동안 수영 운동을 실시한 결과 갈색지방의 UCP1, 백색지방의 UCP2 그리고 근육의 UCP3의 발현이 모두 증가되었다(Oh et al., 2007). 이 연구에서는 마우스의 체온 감소를 최소화 하기 위하여 $35 \pm 1^\circ\text{C}$ 의 물에서 수영운동을 수행하였으나, 수영 운동은 운동시 체온 감소에 의해 유발되는 열생성이 UCP1의 발현에 영향을 미칠 수 있기에 이와 같은 결과들이 온전히 운동에 의해 유도된 현상인지를 밝히는데 한계가 있을 수 있다. 이에 체온 감소의 영향을 배제할 수 있는 트레드밀을 이용하여(10m/min, 7일/주) 고지방 식이(지방 함량 60%)를 처치한 비만 마우스를 7일간 운동시킨 후속 연구에서는 지구성 트레이닝이 비만 쥐의 체중감소를 동반한 갈색지방의 지방 축적을 감소시키고 산소 섭취량을 증가시켰으며 마이토콘드리아의 생성에 관여하는 유전자들의 발현 증가와 더불어 UCP1의 발현도 유의하게 증가 시킨다고 보고하였다(Slocum et al., 2013). Xu 등은 43%의 지방이 포함된 고지방식이를 섭취한 마우스를 대상으로 8주간 트레드밀 운동(15m/min, 40 min/일, 5일/주)을 시행한 결과, 체중 감소를 동반한 갈색지방의 UCP1 발현의 증가를 보고하였다. 흥미롭게도, 이전 결과들과는 달리 이 연구에서 통제군으로 사용된 정상 식이 마우스에서도 8주간의 트레이닝 후 갈색지방의 UCP1 발현이 증가되었다(Xu et al., 2011). 이와 같은 결과들은 지구성 운동을 통한 트레이닝

이 적어도 비만 마우스에서 갈색지방 활성화 및 열생성 증가에 기여함으로써 체중 증가를 감소하는데 효과적인을 시사한다.

결론

갈색지방의 활성화는 비만을 비롯한 대사성 질환의 예방 및 치료에 효과적이다. 갈색지방의 활성화는 $\beta 3$ -AR 의존적 및 비 의존적 요소들에 의해 조절되며 운동은 $\beta 3$ -AR의 활성을 통해 지방으로 부터 지방산의 분해를 유도하고 또한 ANP의 발현을 증가시킨다. 비록 갈색지방의 활성화를 의미하는 UCP1의 발현을 운동이 직접적으로 조절하는 지에 대해서는 상반된 연구결과들이 보고되어 왔으나 장기간의 지구성 트레이닝이 갈색지방내 지질의 크기를 감소시킴으로써 갈색지방의 크기를 감소시킨다는 것은 UCP1의 발현과는 별개로 운동이 갈색지방의 활성화를 유도한다는 것을 의미한다. 따라서 갈색지방의 활성화는 운동이 비만 및 당뇨병 환자에게 유익한 효과를 제공하는 이유를 제시하는데 있어 중요한 장기이다. 그럼에도 불구하고 운동이 갈색지방의 활성화를 유도하는 직접적인 생리학적 메카니즘은 아직 알려져 있지 않다. 갈색지방의 활성화에 대한 운동의 효과를 설명할 수 있는 가능한 메커니즘으로는 운동에 의한 생체내 지질 함량을 감소 및 갈색지방 활성화 요소의 증가를 생각할 수 있다. 트레이닝을 시행한 비만 쥐의 결과들에서 보듯이 갈색지방의 활성화는 갈색지방 조직의 크기와 비례하는 것으로 사료된다. 따라서 이와 같은 가정을 증명하기 위해서는 지방분해에 관여하는 유전자를 갈색지방에만 특이적으로 제거한 마우스를 대상으로 갈색지방내 지방의 함량의 증가가 UCP1의 발현 및 활성화에 미치는 영향을 연구해 보아야 할 것으로 사료된다. 또한 갈색지방을 활성화 시키는 다양한 요소들을 각각 제거한 마우스를 대상으로 운동시 갈색지방의 활성화를 추후에 비교한다면 어떠한 요소들인 운동을 통해 특이적으로 갈색지방을 활성화시킬 수 있는지를 밝힐 수 있을 것으로 사료된다.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Aherne, W. & Hull, D. (1966). Brown adipose tissue and heat production in the newborn infant. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 91(1), 223-234.
- Atit R, Sgaier S. K., Mohamed O. A., Taketo M. M., Dufort D., Joyner A. L., Niswander, L. & Conlon, R. A. (2006). Beta-catenin activation is necessary and sufficient to specify the dorsal dermal fate in the mouse. *Developmental Biology*, 296(1), 164-176.
- Bakker, L. E., Boon, M. R., van der Linden, R. A., Arias-Bouda, L. P., van Klinken, J. B., Smit, F., Verberne, H. J., Jukema, J. W., Tamsma, J. T., Havekes, L. M., van Marken Licht-enbelt, W. D., Jazet, I. M. & Rensen, P. C. (2014). Brown adipose tissue volume in healthy lean south Asian adults compared with white Caucasians: a prospective, case-controlled observational study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(3), 210-217.
- Bartelt A, Bruns O T, Reimer R, Hohenberg H, Itrich H, Peldschus K, Kaul MG, Tromsdorf U I, Weller H, Waurisch C, Eychmüller A, Gordts P L, Rinninger F, Bruegelmann K, Freund B, Nielsen P, Merkel, M & Heeren, J. (2011). Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nature Medicine* 17(2), 200-205.
- Baumruk F, Flachs P, Horáková M, Floryk, D. & Kopecky, J. (1999). Transgenic UCP1 in white adipocytes modulates mitochondrial membrane potential. *FEBS Letters*, 444(2-3), 206-210.
- Berbee, J. F., Boon, M. R., Khedoe, P. P., Bartelt, A., Schlein, C., Worthmann, A., Kooijman, S., Hoeke, G., Mol, I. M., John, C., Jung, C., Vazirpanah, N., Brouwers, L. P., Gordts, P. L., Esko, J. D., Hiemstra, P. S., Havekes, L. M., Scheja, L., Heeren, J. & Rensen, P. C. (2015). Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development. *Nature Communications*, 6, 6356.
- Bi S & Li, L. (2013). Browning of white adipose tissue: role of hypothalamic signaling. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1302(1), 30-34.
- Bordicchia, M., Liu, D., Amri, E. Z., Ailhaud, G., Dessi-Fulgheri, P., Zhang, C., Takahashi, N., Sarzani, R. & Collins, S. (2012). Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(3), 1022-1036.
- Boss O, Hagen T & Lovell, B. B.. (2000). Uncoupling proteins 2 and 3: potential regulators of mitochondrial energy metabolism. *Diabetes*, 49(2), 143-156.
- Cannon B & Nedergaard, J. (2004). Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological Reviews*, 84(1), 277-359.
- Carmen, G. Y. & Victor, S. M. (2006). Signalling mechanisms regulating lipolysis. *Cellular Signalling*, 18(4), 401-8.
- Chondronikola, M., Volpi, E., Borsheim, E., Porter, C., Annamalai, P., Enerback, S., Lidell, M. E., Saraf, M. K., Labbe, S. M., Hurren, N. M., Yfanti, C., Chao, T., Andersen, C. R., Cesani, F., Hawkins, H. and Sidossis, L. S. (2014). Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes*, 63(12), 4089-4099.
- Collins, S. (2011). Beta-Adrenoceptor Signaling Networks in Adipocytes for Recruiting Stored Fat and Energy Expenditure. *Frontiers in Endocrinology*, 2, 102.
- Coskun, T., Bina, H. A., Schneider, M. A., Dunbar, J. D., Hu, C. C., Chen, Y., Moller, D. E. & Kharitonov, A. (2008). Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology*, 149(12), 6018-6027.
- Crisan M, Casteilla L, Lehr L, Carmona M, Paoloni-Giacobino A, Yap S, Sun B, Léger B, Logar A, Pénicaud L, Schrauwen P, Cameron-Smith D, Russell AP, Péault B & Giacobino, J. P. (2008). A reservoir of brown adipocyte progenitors in human skeletal muscle. *Stem Cells*, 26(9), 2425-2433.
- Cuevas-Ramos, D., Almeda-Valdes, P., Meza-Arana, C. E., Brito-Cordova, G., Gomez-Perez, F. J., Mehta, R., Oseguera-Moguel, J. & Aguilar-Salinas, C. A. (2012). Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels. *PLoS One*, 7(5), e38022.
- Cypess A M, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine A B, Kuo F C, Palmer E L, Tseng Y H, Doria A, Kolodny G M & Kahn, C. R. (2009). Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *The New England Journal of Medicine*, 360(15), 1509-1517.
- De Matteis, R., Lucertini, F., Guescini, M., Polidori, E., Zeppa, S.,

- Stocchi, V., Cinti, S. & Cuppini, R. (2013). Exercise as a new physiological stimulus for brown adipose tissue activity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(6), 582-590.
- de Souza, C. J., Hirshman, M. F. & Horton, E. S. (1997). CL-316,243, a beta3-specific adrenoceptor agonist, enhances insulin-stimulated glucose disposal in nonobese rats. *Diabetes*, 46(8), 1257-1263.
- Dong, M., Yang, X., Lim, S., Cao, Z., Honek, J., Lu, H., Zhang, C., Seki, T., Hosaka, K., Wahlberg, E., Yang, J., Zhang, L., Lanne, T., Sun, B., Li, X., Liu, Y., Zhang, Y. & Cao, Y. (2013). Cold exposure promotes atherosclerotic plaque growth and instability via UCP1-dependent lipolysis. *Cell Metabolism*, 18(1), 118-129.
- Douris, N., Stevanovic, D. M., Fisher, F. M., Cisu, T. I., Chee, M. J., Nguyen, N. L., Zarebidaki, E., Adams, A. C., Kharitonkov, A., Flier, J. S., Bartness, T. J. & Maratos-Flier, E. (2015). Central Fibroblast Growth Factor 21 Browns White Fat via Sympathetic Action in Male Mice. *Endocrinology*, 156(7), 2470-2481.
- Enerback, S., Jacobsson, A., Simpson, E. M., Guerra, C., Yamashita, H., Harper, M. E. & Kozak, L. P. (1997). Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature*, 387(6628), 90-94.
- Feldmann, H. M., Golozoubova, V., Cannon, B. & Nedergaard, J. (2009). UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell Metabolism*, 9(2), 203-209.
- Follenius, M. & Brandenberger, G. (1988). Increase in atrial natriuretic peptide in response to physical exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 57(2), 159-162.
- Geerling, J. J., Boon, M. R., van der Zon, G. C., van den Berg, S. A., van den Hoek, A. M., Lombes, M., Princen, H. M., Havekes, L. M., Rensen, P. C. & Guigas, B. (2014). Metformin lowers plasma triglycerides by promoting VLDL-triglyceride clearance by brown adipose tissue in mice. *Diabetes*, 63(3), 880-891.
- Gesta, S., Tseng, Y. H. & Kahn, C. R. (2007). Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell*, 131(2), 242-256.
- Gunawardana, S. C. & Piston, D. W. (2015). Insulin-independent reversal of type 1 diabetes in nonobese diabetic mice with brown adipose tissue transplant. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 308(12), E1043-1055.
- Gunawardana, S. C. & Piston, D. W. (2012). Reversal of type 1 diabetes in mice by brown adipose tissue transplant. *Diabetes*, 61(3), 674-682.
- Hansen, J. B. & Kristiansen, K. (2006). Regulatory circuits controlling white versus brown adipocyte differentiation. *Biochemical Journal*, 398(2), 153-168.
- Heaton, G. M., Wagenvoort, R. J., Kemp, A. Jr. & Nicholls, D. G. (1978). Brown-adipose-tissue mitochondria: photoaffinity labelling of the regulatory site of energy dissipation. *European Journal of Biochemistry*, 82(2), 515-521.
- Hondares, E., Rosell, M., Gonzalez, F. J., Giralt, M., Iglesias, R. & Villarroya, F. (2010). Hepatic FGF21 expression is induced at birth via PPARalpha in response to milk intake and contributes to thermogenic activation of neonatal brown fat. *Cell Metabolism*, 11(3), 206-212.
- Jacene, H. A., Cohade, C. C., Zhang, Z. & Wahl, R. L. (2011). The relationship between patients' serum glucose levels and metabolically active brown adipose tissue detected by PET/CT. *Molecular Imaging and Biology*, 13(6), 1278-1283.
- Kim, K. H., Kim, S. H., Min, Y. K., Yang, H. M., Lee, J. B. & Lee, M. S. (2013). Acute exercise induces FGF21 expression in mice and in healthy humans. *PLoS One*, 8(5), e63517.
- Lean, M. E., James, W. P., Jennings, G. & Trayhurn, P. (1986). Brown adipose tissue uncoupling protein content in human infants, children and adults. *Clinical Science*, 71(3), 291-297.
- Lee, P., Greenfield, J. R., Ho, K. K. & Fulham, M. J. (2010). A critical appraisal of the prevalence and metabolic significance of brown adipose tissue in adult humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 299(4), E601-606.
- Li, G., Klein, R. L., Matheny, M., King, M. A., Meyer, E. M. & Scarpace, P. J. (2002). Induction of uncoupling protein 1 by central interleukin-6 gene delivery is dependent on sympathetic innervation of brown adipose tissue and un-

- derlies one mechanism of body weight reduction in rats. *Neuroscience*, 115(3), 879-889.
- Liu X, Zheng Z, Zhu X, Meng M, Li L, Shen Y, Chi Q, Wang D, Zhang Z, Li C, Li Y, Xue Y, Speakman J R & Jin, W. (2013). Brown adipose tissue transplantation improves whole-body energy metabolism. *Cell Research*, 23(6), 851-854.
- Liu, X., Perusse, F. & Bukowiecki, L. J. (1998). Mechanisms of the antidiabetic effects of the beta 3-adrenergic agonist CL-316243 in obese Zucker-ZDF rats. *American Journal of Physiology*, 274(5 Pt 2), R1212-1219.
- Liu, X., Wang, S., You, Y., Meng, M., Zheng, Z., Dong, M., Lin, J., Zhao, Q., Zhang, C., Yuan, X., Hu, T., Liu, L., Huang, Y., Zhang, L., Wang, D., Zhan, J., Jong Lee, H., Speakman, J. R. & Jin, W. (2015). Brown Adipose Tissue Transplantation Reverses Obesity in Ob/Ob Mice. *Endocrinology*, 156(7), 2461-2469.
- Liu, X., Zheng, Z., Zhu, X., Meng, M., Li, L., Shen, Y., Chi, Q., Wang, D., Zhang, Z., Li, C., Li, Y., Xue, Y., Speakman, J. R. & Jin, W. (2013). Brown adipose tissue transplantation improves whole-body energy metabolism. *Cell Research*, 23(6), 851-854.
- Lopez, M., Varela, L., Vazquez, M. J., Rodriguez-Cuenca, S., Gonzalez, C. R., Velagapudi, V. R., Morgan, D. A., Schoenmakers, E., Agassandian, K., Lage, R., Martinez de Morentin, P. B., Tovar, S., Nogueiras, R., Carling, D., Lelliott, C., Gallego, R., Oresic, M., Chatterjee, K., Saha, A. K., Rahmouni, K., Dieguez, C. & Vidal-Puig, A. (2010). Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. *Nature Medicine*, 16(9), 1001-1008.
- Lowell, B. B. & Flier, J. S.. (1997). Brown adipose tissue, beta 3-adrenergic receptors, and obesity. *Annual Review of Medicine*, 48, 307-316.
- Martinez de Morentin, P. B., Gonzalez-Garcia, I., Martins, L., Lage, R., Fernandez-Mallo, D., Martinez-Sanchez, N., Ruiz-Pino, F., Liu, J., Morgan, D. A., Pinilla, L., Gallego, R., Saha, A. K., Kalsbeek, A., Fliers, E., Bisschop, P. H., Dieguez, C., Nogueiras, R., Rahmouni, K., Tena-Sempere, M. & Lopez, M. (2014). Estradiol regulates brown adipose tissue thermogenesis via hypothalamic AMPK. *Cell Metabolism*, 20(1), 41-53.
- Mottillo, E. P., Balasubramanian, P., Lee, Y. H., Weng, C., Kershaw, E. E. & Granneman, J. G. (2014). Coupling of lipolysis and de novo lipogenesis in brown, beige, and white adipose tissues during chronic beta3-adrenergic receptor activation. *The Journal of Lipid Research*, 55(11), 2276-2286.
- Murano, I., Barbatelli, G., Giordano, A. & Cinti, S. (2009). Noradrenergic parenchymal nerve fiber branching after cold acclimatisation correlates with brown adipocyte density in mouse adipose organ. *Journal of Anatomy*, 214(1), 171-178.
- Nishio M, Yoneshiro T, Nakahara M, Suzuki S, Saeki K, Hasegawa M, Kawai Y, Akutsu H, Umezawa A, Yasuda K, Tobe K, Yuo A, Kubota K, Saito M & Saeki, K. (2012). Production of functional classical brown adipocytes from human pluripotent stem cells using specific hemopoietin cocktail without gene transfer. *Cell Metabolism*, 16(3), 394-406.
- Oh, K. S., Kim, E. Y., Yoon, M. & Lee, C. M. (2007). Swim training improves leptin receptor deficiency-induced obesity and lipid disorder by activating uncoupling proteins. *Experimental & Molecular Medicine*, 39(3), 385-394.
- Ohba, H., Takada, H., Musha, H., Nagashima, J., Mori, N., Awaya, T., Omiya, K. & Murayama, M. (2001). Effects of prolonged strenuous exercise on plasma levels of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy men. *American Heart Journal*, 141(5), 751-758.
- Orava, J., Nuutila, P., Lidell, M. E., Oikonen, V., Nojonen, T., Viljanen, T., Scheinin, M., Taittonen, M., Niemi, T., Enerback, S. & Virtanen, K. A. (2011). Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. *Cell Metabolism*, 14(2), 272-279.
- Orava, J., Nuutila, P., Nojonen, T., Parkkola, R., Viljanen, T., Enerback, S., Rissanen, A., Pietilainen, K. H. & Virtanen, K. A. (2013). Blunted metabolic responses to cold and insulin stimulation in brown adipose tissue of obese humans. *Obesity (Silver Spring)*, 21(11), 2279-2287.
- Ouellet V, Labbe S M, Blondin D P, Phoenix S, Guerin B, Haman F, Turcotte E E, Richard D & Carpentier A. C. (2012). Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(2), 545-552.
- Pal, M., Febbraio, M. A. & Whitham, M. (2014). From cytokine to

- myokine: the emerging role of interleukin-6 in metabolic regulation. *Immunology & Cell Biology*, 92(4), 331-339.
- Qian, S. W., Tang, Y., Li, X., Liu, Y., Zhang, Y. Y., Huang, H. Y., Xue, R. D., Yu, H. Y., Guo, L., Gao, H. D., Liu, Y., Sun, X., Li, Y. M., Jia, W. P. & Tang, Q. Q. (2013). BMP4-mediated brown fat-like changes in white adipose tissue alter glucose and energy homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(9), E798-807.
- Reihmane, D. & Dela, F. (2014). Interleukin-6: possible biological roles during exercise. *European Journal of Sport Science*, 14(3): 242-250.
- Rosen, E. D. & Spiegelman B. M. (2000). Molecular regulation of adipogenesis. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 16, 145-171.
- Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T, Miyagawa M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y, Tsujisaki M. (2009). High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*, 58(7), 1526-1531.
- Salminen, A., Kauppinen, A. & Kaarniranta, K. (2017). FGF21 activates AMPK signaling: impact on metabolic regulation and the aging process. *Journal of Molecular Medicine*, 95(2), 123-131.
- Santhekadur, P. K., Kumar, D. P., Seneshaw, M., Mirshahi, F. & Sanyal, A. J. (2017). The multifaceted role of natriuretic peptides in metabolic syndrome. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 92, 826-835.
- Scarpace, P. J., Yenice, S. & Tumer, N. (1994). Influence of exercise training and age on uncoupling protein mRNA expression in brown adipose tissue. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 49(4), 1057-1059.
- Schulz, T. J., Huang, P., Huang, T. L., Xue, R., McDougall, L. E., Townsend, K. L., Cypess, A. M., Mishina, Y., Gussoni, E. & Tseng, Y. H. (2013). Brown-fat paucity due to impaired BMP signalling induces compensatory browning of white fat. *Nature*, 495(7441), 379-383.
- Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang S, Scim[√]* A, Devarakonda S, Conroe H M, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Rudnicki M A, Beier D R & Spiegelman, B. M. (2008). PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*, 454(7207), 961-967.
- Seebacher, F. & Glanville, E. J. (2010). Low levels of physical activity increase metabolic responsiveness to cold in a rat (*Rattus fuscipes*). *PLoS One*, 5(9), e13022.
- Shibata, H. & Nagasaka, T. (1987). The effect of forced running on heat production in brown adipose tissue in rats. *Physiology & Behavior*, 39(3), 377-380.
- Silva, J. E. (1995). Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. *Thyroid*, 5(6), 481-492.
- Slocum, N., Durrant, J. R., Bailey, D., Yoon, L., Jordan, H., Barton, J., Brown, R. H., Clifton, L., Milliken, T., Harrington, W., Kimbrough, C., Faber, C. A., Cariello, N. & Elangbam, C. S. (2013). Responses of brown adipose tissue to diet-induced obesity, exercise, dietary restriction and ephedrine treatment. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65(5), 549-557.
- Stanford K I, Middelbeek R J, Townsend K L, An D, Nygaard E B, Hitchcox K M, Markan K R, Nakano K, Hirshman M F, Tseng Y H & Goodyear, L. J. (2013). Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(1), 215-223.
- Steele, I. C., McDowell, G., Moore, A., Campbell, N. P., Shaw, C., Buchanan, K. D. & Nicholls, D. P. (1997). Responses of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to exercise in patients with chronic heart failure and normal control subjects. *European Journal of Clinical Investigation*, 27(4), 270-276.
- Steensberg, A., Keller, C., Starkie, R. L., Osada, T., Febbraio, M. A. & Pedersen, B. K. (2002). IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 283(6), E1272-1278.
- Symonds, M. E. (1995). The Nutrition Society 1994 Silver Medal Lecture. Pregnancy, parturition and neonatal development: interactions between nutrition and thyroid hormones. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 54(2), 329-343.
- Tanimura, Y., Aoi, W., Takanami, Y., Kawai, Y., Mizushima, K., Naito, Y. & Yoshikawa, T. (2016). Acute exercise increases fibroblast growth factor 21 in metabolic organs and circulation. *Physiology Reports*, 4(12), e12828.

- Timmons J A, Wennmalm K, Larsson O, Walden T B, Lassmann T, Petrovic N, Hamilton D L, Gimeno R E, Wahlestedt C, Baar K, Nedergaard J & Cannon, B. (2007). Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(11), 4401-4406.
- Townsend, K. L. & Tseng, Y. H. (2014). Brown fat fuel utilization and thermogenesis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 25(4), 168-177.
- Tseng, Y. H., Kokkotou, E., Schulz, T. J., Huang, T. L., Winnay, J. N., Taniguchi, C. M., Tran, T. T., Suzuki, R., Espinoza, D. O., Yamamoto, Y., Ahrens, M. J., Dudley, A. T., Norris, A. W., Kulkarni, R. N. & Kahn, C. R. (2008). New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature*, 454(7207), 1000-1004.
- Tsiloulis, T. & Watt, M. J. (2015). Exercise and the Regulation of Adipose Tissue Metabolism. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 135, 175-201.
- Vallerand, A. L., Lupien, J. & Bukowiecki, L. J. (1986). Cold exposure reverses the diabetogenic effects of high-fat feeding. *Diabetes*, 35(3), 329-334.
- van der Lans, A. A., Hoeks, J., Brans, B., Vijgen, G. H., Visser, M. G., Vosselman, M. J., Hansen, J., Jorgensen, J. A., Wu, J., Mottaghy, F. M., Schrauwen, P. & van Marken Lichtenbelt, W. D. (2013). Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(8), 3395-3403.
- Vosselman M J, Brans B, van der Lans A A, Wiertz R, van Baak M A, Mottaghy F M, Schrauwen P & van Marken Lichtenbelt, W. D. (2013). Brown adipose tissue activity after a high-calorie meal in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(1), 57-64.
- Wallenius, V., Wallenius, K., Ahren, B., Rudling, M., Carlsten, H., Dickson, S. L., Ohlsson, C. & Jansson, J. O. (2002). Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nature Medicine*, 8(1), 75-79.
- Whittle, A. J., Carobbio, S., Martins, L., Slawik, M., Hondares, E., Vazquez, M. J., Morgan, D., Csikasz, R. I., Gallego, R., Rodriguez-Cuenca, S., Dale, M., Virtue, S., Villarroya, F., Cannon, B., Rahmouni, K., Lopez, M. & Vidal-Puig, A. (2012). BMP8B increases brown adipose tissue thermogenesis through both central and peripheral actions. *Cell*, 149(4), 871-885.
- Wickler, S. J., Stern, J. S., Glick, Z. & Horwitz, B. A. (1987). Thermogenic capacity and brown fat in rats exercise-trained by running. *Metabolism*, 36(1), 76-81.
- Xu, J., Lloyd, D. J., Hale, C., Stanislaus, S., Chen, M., Sivits, G., Vonderfecht, S., Hecht, R., Li, Y. S., Lindberg, R. A., Chen, J. L., Jung, D. Y., Zhang, Z., Ko, H. J., Kim, J. K. & Veniant, M. M. (2009). Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes*, 58(1), 250-259.
- Xu, X., Ying, Z., Cai, M., Xu, Z., Li, Y., Jiang, S. Y., Tzan, K., Wang, A., Parthasarathy, S., He, G., Rajagopalan, S. & Sun, Q. (2011). Exercise ameliorates high-fat diet-induced metabolic and vascular dysfunction, and increases adipocyte progenitor cell population in brown adipose tissue. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 300(5), R1115-1125.
- Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y & Saito, M. (2011). Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men. *Obesity (Silver Spring)*, 19(1), 13-16.
- Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kayahara T, Kameya T, Kawai Y, Iwanaga T & Saito, M. (2013). Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(8), 3404-3408.
- Zhu, Z., Spicer, E. G., Gavini, C. K., Goudjo-Ako, A. J., Novak, C. M. & Shi, H. (2014). Enhanced sympathetic activity in mice with brown adipose tissue transplantation (trans-BATation). *Physiology & Behavior*, 125, 21-29.
- Zouhal, H., Jacob, C., Delamarche, P. & Gratas-Delamarche, A. (2008). Catecholamines and the effects of exercise, training and gender. *Sports Medicine*, 38(5), 401-423.