

다시마추출물이 제2형 당뇨병 환자의 혈당, 지질 및 항산화 체계에 미치는 영향

박민정 · 류호경 · 한지숙[†]

부산대학교 식품영양학과

Effects of *Laminaria Japonica* Extract Supplement on Blood Glucose, Serum Lipids and Antioxidant Systems in Type II Diabetic Patients

Min-Jung Park, Ho-Kyung Ryu, and Ji-Sook Han[†]

Dept. of Food Science and Nutrition, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

Abstract

We performed a randomized double-blind placebo-controlled trial to determine whether *Laminaria japonica* extract (LJE) supplement modulates blood glucose, serum lipids and antioxidant systems in type II diabetic patients. We also measured critical parameters assessing safety in liver and kidney functions after LJE supplement. A total of 37 patients (18 males and 19 females) were randomized to either LJE group or placebo group. The treatment group received four 350 mg of LJE capsules (1.4 g, total) per day for 12 weeks. The placebo group received the same dose of cellulose capsules. Baseline characteristics regarding general life style and dietary intake pattern were similar between the two groups. There were no significant influences of LJE supplement except for waist circumference on anthropometric parameters. As the whole, 12 weeks of LJE supplement resulted in a little decrease in fasting blood glucose (FBG) and glycated hemoglobin (HbA1c), but a significant decrease was not observed. Total cholesterol, LDL-cholesterol and triglyceride concentrations were significantly ($p < 0.05$) lowered in LJE group. The antioxidant enzymes, glutathion peroxidase (GSH-px) and superoxide dismutase (SOD) levels were elevated in the LJE group ($p < 0.05$) compared to the placebo. The increase of these enzymes was associated significantly with the decrease of MDA concentration ($p < 0.05$). Furthermore, LJE supplement showed no adverse effects on the functions of liver and kidney. Findings from this study suggest that LJE supplement can help improve serum lipid status in type II diabetic subjects without adverse effects.

Key words: *Laminaria japonica*, blood glucose, serum lipid, diabetes

서 론

해조류에 다량 함유되어 있는 수용성 식이섬유는 당에 대한 내성을 증가시키고 지질대사를 개선하므로 당뇨병에 효과적인 것으로 알려지고 있다(1-3). 식이섬유 중 알긴산은 갈조류의 세포벽을 구성하는 성분으로 mannuronic acid와 glucouronic acid로 형성된 복합다당류이다(4,5). 알긴산은 신체 내에서 혈중 콜레스테롤의 수치와 혈당을 감소시키며(6-9), 또한 성인병 예방 및 비만을 억제하고(10,11), 장내 세균 중 유해미생물의 증식을 억제한다(12). 뿐만 아니라 *Bifidobacterium*과 *Lactobacillus*와 같은 유익한 균의 증식을 촉진함으로써 변비 예방 및 다이어트에도 탁월한 효능을 보이고(13) 체내에서 나트륨을 칼륨으로 치환하여 나트륨의 과다흡수를 억제하는 기능을 한다(14,15).

다시마 중에 함유된 저분자 질소화합물 중 하나인 lam-

inine은 혈당 강하 작용이 있는 것으로 밝혀져 있으며 산성 다당류인 fucoidan은 항혈액응고 작용과 항암 효과 등 다양한 생리기능을 한다(16-19). 최근에 다시마의 항종양성, 항바이러스성, 항돌연변이 및 면역력 증강 등의 생리적 효과가(20,21) 구체적으로 확인됨으로써 다시마 수요는 점차 증가되고 있다.

당뇨병 환자의 약 90% 이상을 차지하는 제 2형 당뇨병 환자에서 가장 많은 지질대사의 비정상인 총 중성지방과 VLDL-중성지방의 증가 및 HDL-콜레스테롤의 감소이며(22,23), 이와 같은 고지혈증과 혈중 HDL-콜레스테롤 농도의 감소는 당뇨병의 주요 합병증인 관상동맥 질환의 위험인자로 확인되었다(24). 당뇨병 환자의 혈액과 조직에서 지질과 산화물이 증가되고 superoxide dismutase(SOD) 활성도가 감소하며, 생체의 다양한 항산화물질인 glutathione, 비타민 C, 비타민 E 등이 당뇨증세를 완화시켰다는 보고(25)를 고려

[†]Corresponding author. E-mail: hanjs@hywon.pusan.ac.kr
Phone: 82-51-510-2836, Fax: 82-51-583-3648

할 때 당뇨병증과 산화적 스트레스 사이에는 상호 연관성이 있는 것으로 생각되어지고 있다. 또한 인슐린 생성, 분비하는 β -cell을 파괴시키는 인자로 free radicals 및 nitric oxide 등이 보고되고 있다(26). 최근 체장 부분절제술을 이용하여 만성 고혈당을 유도한 실험에서 항산화 효소와 anti-apoptotic gene의 mRNA 발현 증가가 체장의 β -cell의 생존에 관여한다는 보고(26)와 다시마 분말이 당뇨 유발쥐의 혈당과 지질농도 및 항산화 효소계에 미치는 영향(27,28)에 관한 연구 등 다시마의 항당뇨 및 항산화에 관한 연구와 관심이 높아지고 있다. 그러나 이들은 모두 동물실험이나 cell를 이용한 실험으로, 실제 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구는 거의 미비한 실정이다.

이처럼 최근 phytochemical이 포함된 식물성 식품을 이용하여 질병을 예방하고 치료하고자 하는 기능성식품 규명에 대한 연구가 활발히 시도되고 있다. 그 중 우리나라의 주요 해산물이며 해마다 많은 양이 생산되고 있는 다시마는 가공제품의 개발(29) 및 당뇨병 개선에 관한 연구가 진행되고 있으나, 실제 당뇨병 환자를 대상으로 다시마추출물의 효능에 대한 정확한 임상연구는 전무한 실정이다. 따라서 본 연구는 다시마의 활성성분을 열수추출하고, 그 추출물을 제 2형 당뇨병 환자에게 섭취시킴으로써 그들의 혈당조절, 혈중지질 및 항산화 체계 개선에 있어서 다시마추출물의 효능을 과학적으로 규명하여 우리나라 해산물의 이용가능성을 제시하고자 한다.

내용 및 방법

연구대상 및 기간

본 연구는 부산 C병원에서 제 2형 당뇨병 환자로 진단 받은 자, 합병증이 없는 환자를 대상으로 하였다. 실험전, 대상자의 권리보호를 위해 개개인을 면담하여 본 연구의 취지를 설명하고 참여 동의서를 작성하였다. 대상자들은 경구 혈당강하제로 그들의 당뇨병을 조절하고 있었으며, 주로 그릴베피라이드(아마릴 정, 한독약품, 서울, 한국)와 글리베클라마이드(유글루콘 정, 중근당제약, 서울, 한국)와 같은 성분의 약제를 복용하였다. 총 44명의 대상자를 실험군 20명, 위약군 24명으로 각각 무작위로 배정하였다. 2주간 실험대상의 준비교육 및 적응기간을 거치면서 영양제, 한약제, 비타민류 등의 복용을 금하도록 교육을 하였다. 2주간의 wash-out 기간이 끝난 후 실험군 및 위약군 총 44명의 연구 대상자에 대해 사전조사를 하였고, 12주의 다시마추출물 섭취기간이 끝난 후 사후조사를 실시하였다.

다시마추출물 복용 1주일 후부터 연구대상자들이 꾸준히 섭취할 수 있도록 전화 상담을 시작하였고, 연구대상자들은 한달에 한번씩 병원에 들려 진료를 받으면서 섭취상태를 재확인 받았으며 실험 중 여러 가지 사유로 실험군 3명 위약군 4명이 탈락하여 실험군 17명, 위약군 20명을 대상으로 하여

사후 검사를 실시하였다. 실험기간은 2005년 6월 1일부터 2005년 10월 20일까지 실시하였다.

다시마추출물의 시료조제 및 섭취

본 연구에서 사용된 시료는 국내산 기장 다시마를 구입하여 동결건조한 후 건조분말을 100°C에서 1시간 정도 열수추출하여 농축 및 동결건조하여 분말화 하였고, 이 열수추출 분말을 350 mg씩 캡슐화 하였다. 일일 섭취량은 해조류 섭취시 문제가 될 수 있는 일일 성인 요오드 권장량 1 mg(30)을 고려하여 다시마 열수추출물의 요오드 함량을 측정 후 권장량에 맞추어 섭취량을 결정하였다. 즉, 하루 다시마 열수추출물 1.4 g(요오드함량 1 mg)을 350 mg씩 4캡슐로 나누어, 아침과 저녁 식후에 2캡슐씩 섭취하였다. 위약군은 동량의 cellulose를 실험군과 동일하게 제조한 후 같은 방법으로 섭취하도록 하였다. 또한 연구 대상자가 자기가 섭취한 식품에 대한 기대로 인해 결과에 영향을 줄 수 있는 반응을 줄이기 위해 이중 맹검법을 사용하였다.

일반사항 및 신체계측

일반사항은 개개인을 면담하여 설문지로 조사되었으며 연령, 성별, 직업, 교육정도, 당뇨병 유병기간을 조사하였고, 생활습관으로는 흡연, 음주, 운동 등의 특성 조사를 하였다.

당뇨병 환자에서 다시마추출물의 섭취가 신체에 미치는 영향을 조사하기 위하여 실험 시작 전 1차 조사와 실험이 끝난 후 2차 조사에서 신장, 체중, 허리둘레, 엉덩이둘레를 측정하였다. 신장은 신발을 벗고 직립 자세를 취하게 하고 귀와 눈이 수평이 되게 하여 신장계를 이용하여 mm 단위까지, 체중은 가벼운 옷을 입은 상태에서 체중계를 사용하여 0.1 kg 단위까지 측정하였고, 계측치로부터 체질량지수(Body mass index, BMI=체중(kg)/[신장(cm)]²)를 산출하였다. 또한 허리둘레는 배꼽 부분의 수평둘레를, 엉덩이 둘레는 배꼽과 대퇴골 사이의 최대 수평둘레를 측정하여 허리엉덩이 둘레비(허리둘레/엉덩이둘레)를 계산하였다.

혈액채취 및 생화학적 분석

연구대상자의 혈액검사에 사용된 혈액은 실험 전후에 12시간 공복 상태에서 이루어졌으며 공복혈당은 말초혈로 Roche제약의 Accu-chek Active를 사용하여 측정하였다. 당화혈색소는 정맥혈로 Bio-rad사에서 만든 Varient II 기종으로 HPLC(High Performance Liquid Chromatography) 방법으로 측정하였다. 혈청의 지질성분 중 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 혈청 중성지방은 자동 혈액 분석기(Olympus AU640, Japan)를 이용한 효소법으로 측정하였으며, LDL-콜레스테롤은 Friedwald식[총콜레스테롤-(HDL-콜레스테롤+중성지방)/5]에 의해 계산하였다. 간기능검사인 alanine aminotransferase(ALT) 및 aspartate aminotransferase(AST)는 아산 제약의 엘큐디아 시약으로 IFCC(International Federation of Clinical Chemistry) 방법을 사

용하여 생화학 자동 분석기인 HITACHI 7600-020(HITACHI CO., Japan)으로 분석하였다. 신장기능 검사인 blood urea nitrogen(BUN)은 자동분석기(Cobas Integra 700, Roche, Basel, Switzerland)를 이용하여 측정하였고, creatinine은 Jaffe의 방법을 수정한 alkali-picric acid법(31), uric acid는 L-type uric acid kit(Wako, Tokyo, Japan)를 이용한 uricase peroxidase법(32)으로 분석하였다. 다시마추출물 섭취군의 갑상선기능 검사인 free thyroxine(Free T4) 및 thyrotropin(TSH)는 Radioimmunoassay법에 의하여 Coat-A-count T3 uptake kit(DPC, USA)를 사용하였고, 혈청 중 Free T4는 Gamma count(Cobra II, Packard Co., USA)를 이용하여 측정하였으며, TSH는 Gamma count(Wizard 1470, Wallac)를 이용하여 측정하였다.

항산화 효소 활성 및 지질과산화물 농도 측정

적혈구내 총 superoxide dismutase(SOD) 활성은 Marklund와 Marklund(33)의 방법을 수정하여 SOD에 의한 pyrogallol의 autoxidation 억제정도를 측정하여 평가하였다. 혈장의 glutathion peroxidase(GSH-Px) 활성은 Paglia와 Valentine(34) 및 Deagen 등(35)의 방법을 수정하여 과산화수소를 기질로 이용한 coupled enzyme방법으로 측정하였다. 혈장 및 적혈구의 단백질함량은 Lowry 등의 방법(36)에 의해 정량하였으며, 단백질 표준물질로는 bovine serum albumin을 사용하였다. 혈장의 TBARS 함량의 측정은 Yagi(37)에 의한 방법을 다소 수정하여 측정하였으며, 1,1,3,3-tetramethoxypropane(Sigma Co., USA)를 사용하여 측정된 값을 표준곡선에 대입시켜 malondialdehyde 양으로 환산하였다.

통계분석

본 연구는 SPSS program package(version 11.0)를 이용하여 분석하였고 각 항목에 따라 빈도와 백분율, 평균과 표준편차로 표시하였다. 다시마추출물 섭취 전, 섭취 12주 후의 혈당 및 당화혈색소 농도, 혈청 지질 및 지단백 농도, 항산화 효소 활성, 지질과산화물의 농도, 간 및 신장 기능검사의 유의차 검증은 paired t-test에 의해 이루어졌다.

결과 및 고찰

연구대상자의 일반적 특성 및 생활습관

총 44명의 대상자를 실험군과 위약군으로 무작위로 배정하여 실험을 실시하였고, 실험 과정 중 여러 가지 사유로 실험군 3명, 위약군 4명이 탈락하여 최종 연구는 37명으로 실험군 17명, 위약군 20명으로 baseline 특성은 두 군간 비슷하였다. 평균연령은 61.8세로 다시마추출물 섭취군 및 위약군 섭취군의 유의적 차이는 없었다. 교육수준은 16.2%가 교육을 받지 못한 상태이고, 13.5%가 초등교육, 21.6%가 중학교 교육, 24.3%가 고등학교 교육까지 받은 상태이며, 대졸은 24.3%로 조사되었다(Table 1).

당뇨병에 대한 유병기간은 환자들 사이에 있어서 가장 차이가 많이 나는 부분으로 진단 1년부터 20년 이상의 유병기간을 가진 환자도 있었다. 평균적으로 9.9년으로 1년 이하는 2.7%, 1년에서 5년의 유병기간을 가진 환자는 29.7%, 6년에서 10년은 35.1%, 10년 이상은 32.4%로 모두 다양한 유병기간을 가지고 있었다. 다시마추출물 섭취군과 위약군에서, 다시마추출물 섭취군은 10.5±6.6년, 위약군은 8.0±5.4년으로 다시마추출물 섭취군이 좀 더 긴 유병기간을 나타내었으나 유의적 차이는 나타나지 않았다.

흡연 및 음주 정도를 보면 각각 56.7%, 67.5%가 현재 흡연 및 음주를 하지 않은 상태로 과반수 이상이 술과 담배를 하지 않는 것으로 나타났다. 운동 또한 일주일에 1~2회 이상 하는 것(64.8%)으로 보아 대상자들 모두 운동 및 건강에 대한 관심이 많은 것으로 여겨진다. 일반적으로 운동요법은 제 2형 당뇨병환자들의 말초조직 순환혈류를 증가시키고 근육 및 지방세포의 인슐린 수용체의 감수성과 인슐린 반응도 증가시켜 결과적으로 인슐린의 말초조직에 대한 효과를 향상시킬 수 있다(38).

신체계측치와 혈당의 변화

연구대상자의 다시마추출물 섭취 후의 신체계측치와 혈당 및 당화혈색소의 변화는 Table 2와 같다. 실험 시작 전 다시마추출물 섭취군 평균 체중이 64.0±6.9 kg에서 실험 종료 후 63.9±6.4 kg으로 체중의 변화는 거의 나타나지 않았다. 허리둘레는 위약군이 실험 후 실험 전보다 약간 증가한 데 비하여 다시마 섭취군에서 실험 전 88.4±8.1 cm에서 87.0±2.0 cm으로 유의적(p<0.05)으로 감소된 것으로 나타났다. 이는 다시마추출물이 복부지방의 감소에 영향을 미쳤음을 예측할 수 있었다. 당뇨병 환자들이 목표로 하는 이상적인 당화혈색소 수치는 6% 이하, 공복 혈당은 110 mg/dL 이하이다. 미국 당뇨병 학회에서 2005년 개정안에 따르면 공복 혈당이 110~126 mg/dL 범위는 당뇨병 전 단계인 내당능 장애라 할 수 있고, 126 mg/dL 이상이 당뇨병으로 진단한다. 다시마추출물 섭취군에서 공복혈당은 12주간 다시마추출물 섭취 후 156.0±15.2 mg/dL에서 155.8±14.2 mg/dL로 나타났고, 당화혈색소 역시 6.74±0.66%에서 6.65±0.64%로 유의적으로 감소하지 않았다. 이는 다시마, 미역과 한천 등을 섭취한 해조류군들에서 혈당 저하 정도가 적었다는 Lee와 Lee(2)의 연구와 일치하는 것으로써, 다시마 추출물의 섭취가 당뇨병 환자의 혈당 저하에는 크게 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다. Kimura 등(39,40)의 보고에서 혈당강하 효과는 소장 내 α-glucosidase 등의 탄수화물 분해효소의 억제 작용 때문이라는 것으로 보아 다시마추출물은 이들 효소에 대한 저해가 적은 것으로 사료된다.

혈청지질의 변화

일반적으로 혈청지질의 기준은 총콜레스테롤 200 mg/dL 이하, HDL-콜레스테롤 40 mg/dL 이상, 중성지방은 한국인

Table 1. General characteristics and lifestyle factor of the subjects

N (%)

Characteristics ¹⁾		LJE (n=17)	Placebo (n=20)	Total (n=37)
Sex	Male	9 (24.3)	9 (24.3)	18 (48.6)
	Female	8 (21.6)	11 (29.7)	19 (51.4)
Age (years)	30~39	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)
	40~49	1 (2.7)	1 (2.7)	2 (5.4)
	50~59	5 (13.5)	7 (18.9)	12 (32.4)
	60~69	7 (18.9)	8 (21.6)	15 (40.5)
	70≤	3 (8.1)	4 (10.8)	7 (18.9)
	Mean±SD	60.7±10.5	62.5±7.7	61.8±9.1
Education level	Non education	2 (5.4)	4 (10.8)	6 (16.2)
	Primary school	4 (10.8)	1 (2.7)	5 (13.5)
	Middle school	2 (5.4)	6 (16.2)	8 (21.6)
	High school	4 (10.8)	5 (13.5)	9 (24.3)
	College	5 (13.5)	4 (10.8)	9 (24.3)
	Graduate school	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Occupation	Merchant	3 (5.3)	8 (14.0)	11 (29.7)
	Office worker	3 (5.3)	0 (0.0)	3 (8.1)
	Specialist	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (5.4)
	Housewife	8 (14.0)	9 (15.8)	17 (45.9)
	Others	2 (3.5)	2 (3.5)	4 (10.8)
Duration of diabetes (years)	≤1	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.7)
	1~5	4 (10.8)	7 (18.9)	11 (29.7)
	6~10	6 (16.2)	7 (18.9)	13 (35.1)
	>10	7 (18.9)	5 (13.5)	12 (32.4)
		Mean±SD	10.5±6.6	8.0±5.4
Smoking	Non-smoking	8 (21.6)	13 (35.1)	21 (56.7)
	Ex-smoking	4 (10.8)	4 (10.8)	8 (21.6)
	Smoking	5 (13.5)	3 (8.1)	8 (21.6)
Drinking	None	12 (32.4)	13 (35.1)	25 (67.5)
	Mild (≤2 times/week)	3 (8.1)	4 (10.8)	7 (18.9)
	Heavy (≥3 times/week)	2 (5.4)	3 (8.1)	5 (13.5)
Exercise	None	6 (16.2)	4 (10.8)	10 (27.0)
	2~3 times/month	1 (2.7)	2 (2.7)	3 (8.1)
	1~2 times/week	4 (10.8)	2 (2.7)	6 (16.2)
	3~4 times/week	4 (10.8)	7 (18.9)	11 (29.7)
	Everyday	2 (2.7)	5 (13.5)	7 (18.9)

¹⁾There were no significant between LJE and placebo groups. LJE: *Laminaria japonica* extract.

Table 2. Changes of anthropometric characteristics, FBG and HbA_{1c} after 12 weeks treatment of *L. japonica* extract

	LJE (n=17)		Placebo group (n=20)	
	Before	After	Before	After
Hight (cm)	162.9±8.6 ¹⁾	162.9±8.6	162.5±8.6	162.5±8.6
Weight (kg)	64.0±6.9	63.9±6.4	63.4±8.6	64.0±8.4
BMI (kg/m ²)	24.9±2.9	24.6±1.7	24.0±2.3	24.2±2.6
WC (cm)	88.4±8.1	87.0±2.0*	87.0±6.5	87.8±7.3
WHR	0.88±0.06	0.86±0.05	0.89±0.04	0.90±0.03
FBG (mg/dL)	156.0±15.2	155.8±14.2	150.6±5.9	151.1±5.4
HbA _{1c} (%)	6.74±0.66	6.65±0.64	6.75±0.58	6.93±0.74

LJE: *Laminaria japonica* extract, BMI: Body mass index, WC: Waist circumference, WHR: Waist to hip ratio, FBG: Fasting blood glucose, HbA_{1c}: Glycosylated hemoglobin.

¹⁾Mean±SD. *p<0.05 by paired t-test.

고지혈증 치료지침(41)에서 혈청 중성지방이 150 mg/dL 이하로 다시마추출물 섭취군과 위약군 모두 정상 범위에 포함

Table 3. Changes of serum lipids after 12 weeks treatment of *L. japonica* extract (mg/dL)

	LJE (n=17)		Placebo group (n=20)	
	Before	After	Before	After
TC	177.0±16.5	168.6±15.0*	175.8±17.4	179.8±19.9
LDL-C	155.7±7.8	138.2±11.1*	149.9±17.7	158.9±7.5
HDL-C	45.4±7.9	48.9±7.8	48.1±5.5	48.2±6.0
TG	143.3±13.1	120.3±9.9*	133.0±17.4	135.7±14.8

LJE: *Laminaria japonica* extract, TC: Total cholesterol, LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol, HDL-C: High density lipoprotein cholesterol, TG: Triglyceride.

¹⁾Mean±SD. *p<0.05 by paired t-test.

되었다. LDL-콜레스테롤만이 전반적으로 기준치인 130 mg/dL 이상을 나타내었다(Table 3).

다시마추출물의 섭취가 12주간 이루어지면서 총콜레스테롤은 177.0±16.5 mg/dL에서 168.6±15.0 mg/dL로 유의적(p<0.05)으로 감소하였고, 위약군의 경우 175.8±17.4 mg/dL

에서 179.8±19.9로 변화가 거의 없었다. 특히 다시마추출물의 섭취는 LDL-콜레스테롤을 섭취 전 155.7±7.8 mg/dL에서 138.2±11.1 mg/dL로 유의(p<0.05)하게 감소시켰으며, LDL-콜레스테롤의 농도를 고농도군(HLG, >130 mg/dL), 정상군(FLG, 100~130 mg/dL), 저농도군(LLG, <100 mg/dL)으로 분류하여 다시마추출물 섭취 변화를 보면 HLG는 178.5±8.1 mg/dL에서 148.2±12.81 mg/dL로 유의적(p<0.05)으로 감소하였으나, FLG는 128.7±12.94 mg/dL에서 124.7±5.5 mg/dL로 거의 변화가 없었고, LLG는 96.7±5.7 mg/dL에서 115.8±8.7 mg/dL로 오히려 증가하였다(Fig. 1). 따라서 제 2형 당뇨병 환자에 있어 다시마추출물의 섭취는 혈청지질 개선의 효과를 가지며, 특히 정상치 이상 높은 LDL-콜레스테롤을 유의적(p<0.05)으로 감소시킴을 확인할 수 있었다.

당뇨환자의 LDL-콜레스테롤은 다른 환자들에 비해 더 작고 단단하여 동맥경화 유발 경향이 높다는 보고가 있고 (42), 일부 연구에서 80%에 달하는 당뇨환자가 주요 혈관관련 사고가 발생했거나 이로 인해 사망하였다는 보고가 있다 (42,43). 그러므로 제 2형 당뇨병 환자 치료의 가장 상위목표는 심혈관계 질병의 발생을 억제하는 것으로, 이를 위해 지질개선 특히, LDL-콜레스테롤의 조절이 중요한 요소라고 할 수 있다. 따라서 다시마추출물의 LDL-콜레스테롤의 조절 작용

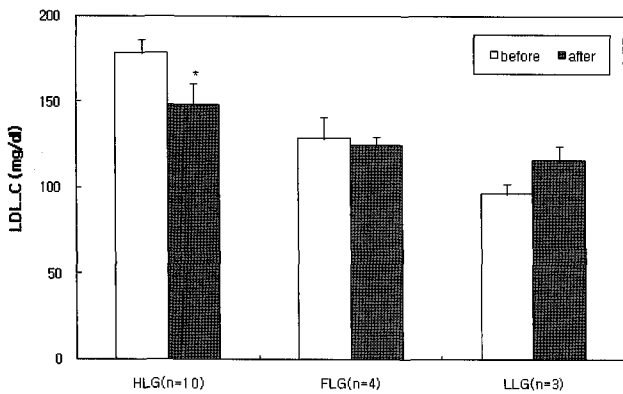


Fig. 1. Changes in serum LDL-C concentrations by 3 different LDL-C levels after 12 weeks treatment of *L. japonica* extract.

LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol, HLG: High LDL-C level group (>130 mg/dL), FLG: Fair LDL-C level group (100-130 mg/dL), LLG: Low LDL-C level group (<100 mg/dL). *p<0.05 by paired t-test.

은 당뇨 합병증인 혈관관련 질환의 개선 가능성을 제시할 수 있을 것으로 사료된다.

지질과산화물 및 항산화 효소의 변화

혈장 지질과산화물 농도의 변화를 보면 다시마 섭취군은 1.58±0.88 nmol에서 1.13±0.03 nmol로 유의적(p<0.05)으로 감소되는 반면 위약군은 1.54±0.69 nmol에서 1.53±0.78 nmol로 실험 전후 변화를 보이지 않았다(Table 4). 일반적으로 당뇨 발생시 산화적 스트레스의 증가로 인하여 조직내의 지질과산화물이 증가하며, 신장 및 간의 조직에서 MDA 함량이 각각 증가된다(44). 제 2형 당뇨병 환자에 있어 지질과산화물의 개선은 항산화 효과 때문이라는 보고 등(45)과 같이 다시마추출물 섭취군에서 지질과산화물의 감소는 다시마추출물의 항산화 효과에 의한 것으로 사료된다. GSH-px 활성은 위약군은 14.00±4.35 IU/mg protein에서 14.01±1.30 IU/mg protein이었고, 다시마추출물 섭취군은 13.98±0.66 IU/mg protein에서 14.58±0.22 IU/mg protein으로 활성도가 약간 상승하였다. SOD 활성 역시 실험군(1.18±0.22 vs. 1.28±0.18 unit/mg protein)에서 유의적(p<0.05)으로 증가하였다. 따라서 다시마추출물의 섭취가 제 2형 당뇨병 환자의 지질과산화물 및 항산화 효소의 개선에 효과가 있는 것으로 나타났다. 이는 동물실험에서 다시마의 섭취가 간의 항산화 효소를 증가시켰다는 Cho와 Bang(27)의 연구와 일치하였다. 따라서 본 연구가 다시마추출물에 함유된 여러 생리활성 성분이 항산화제로서 당뇨병 치료의 보조제로 사용될 수 있는 근거를 제공할 수 있을 것으로 기대되며 향후 더 많은 환자들을 대상으로 한 장기간의 연구가 필요할 것으로 사료된다.

간 및 신장 기능의 변화

약물 또는 특정 식품의 지속적인 섭취의 안전성 검사로 주로 사용되는 간기능 검사는 앞선 연구에 있어서도 많이 사용된 검사 항목(46)으로 외부의 독성 물질에 의해 간 조직 파괴로 하여 가져올 수 있는 혈중 AST와 ALT의 수치를 측정하여 다시마추출물의 섭취에 따른 안전성 검증을 위해 실시하였다. AST의 경우 40 IU/L 이하, ALT는 35 IU/L 이하가 정상 범위로, 다시마추출물의 12주간 섭취는 AST를 27.0±9.1 IU/L에서 26.2±8.9 IU/L로, ALT는 21.1±9.8 U/L에서 20.5±11.4 IU/L로 모두 정상 범위를 나타내었다(Table

Table 4. Changes in pMDA concentration, pGSH-px and eSOD activities after 12 weeks treatment of *L. japonica* extract

	LJE (n=17)		Placebo (n=20)	
	Before	After	Before	After
pMDA (nmol)	1.58±0.88 ¹⁾	1.13±0.03*	1.54±0.69	1.53±0.78
pGSH-px (IU/mg protein)	13.98±0.66	14.58±0.22	14.00±4.35	14.01±1.30
eSOD (unit/mg protein)	1.18±0.22	1.28±0.18*	1.19±0.15	1.24±0.35

LJE: *Laminaria japonica* extract, pMDA: Plasma malondialdehyde, pGSH-px: Plasma glutathion peroxidase, eSOD: Erythrocyte superoxide dismutase. ¹⁾Mean±SD. *p<0.05 by paired t-test.

Table 5. Function test of liver, kidney and thyroid gland after 12 weeks treatment of *L. japonica* extract

	LJE (n=17)		Placebo group (n=20)	
	Before	After	Before	After
AST (IU/L)	27.0±9.1 ¹⁾	26.2±8.9	24.6±10.5	24.8±8.0
ALT (IU/L)	21.1±9.8	20.5±11.4	19.1±7.7	17.5±5.3
Cr (mg/dL)	1.08±0.22	1.10±0.24	0.97±0.23	1.06±0.21
BUN (mg/dL)	18.9±6.9	15.6±4.3	17.1±5.1	14.8±5.2
Uric acid (mg/dL)	5.03±1.65	5.27±1.72	4.56±1.07	5.25±1.54
Free T4 (ng/dL)	1.46±0.18	1.37±0.26	-	-
TSH (μIU/mL)	1.39±0.37	2.23±0.25	-	-

LJE: *Laminaria japonica* extract, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, Cr: Creatinine, BUN: Blood urea nitrogen, Free T4: Free thyroxine, TSH: Thyrotropin. ¹⁾Mean±SD.

5). 신장기능 검사로 creatinine(Cr), BUN, uric acid를 분석한 결과도 실험 전후 모두 정상범위를 나타내었는데, Cr의 기준치는 0.4~1.2 mg/dL로, 다시마 섭취군 1.08±0.22 mg/dL에서 1.10±0.24 mg/dL, 위약군은 0.97±0.23 mg/dL에서 1.06±0.21 mg/dL로 유의적 차이는 없었다. BUN, uric acid의 결과에서도 실험군과 위약군 모두 실험 전후 정상범위를 나타내어 12주간의 다시마 열수추출물의 섭취는 신장에 안정하다는 결론을 내릴 수 있었다. 해조류에 다량 함유된 요오드로 인한 갑상선에 대한 이상 유무를 확인하기 위해 다시마추출물 섭취군의 갑상선 기능검사를 실시하였고, 그 결과 free T4는 실험 전 1.46±0.18 ng/dL에서 실험 후 1.37±0.26 ng/dL로 정상범위 0.76~1.79 ng/dL 내에 있었고, TSH 역시 1.39±0.37 μIU/mL에서 2.23±0.25 μIU/mL으로 모두 정상범위 0.25~3.5 μIU/mL 내에 포함되었다(47). 따라서 본 실험으로 다시마 추출물을 12주간 일일 1.4 g 섭취 시 인체에 대한 독성이 없으므로 간 및 신장에 부담을 주지 않고 혈청지질과 항산화 효소계에 도움을 줄 수 있는 안전한 보조제로서 사용될 수 있음을 기대할 수 있다.

요 약

본 연구는 다시마의 활성성분을 열수추출하고, 그 추출물을 제 2형 당뇨병 환자에게 섭취시킴으로서 그들의 혈당, 혈중지질 및 항산화 체계 개선에 있어서 다시마추출물의 효능을 과학적으로 규명하고자 하였다. 다시마를 열수추출하고 동결건조한 후 캡슐화하여 1.4 g을 350 mg씩 4캡슐로 나누어, 아침과 저녁 식후에 2캡슐씩 제 2형 당뇨병 환자에게 12주간 섭취시켰다. 위약군은 동량의 cellulose를 실험군과 동일하게 제조한 후 같은 방법으로 섭취하게 하였고 이중맹 검법을 사용하였다. 섭취 전후 일반사항 및 식이섭취조사, 신체계측을 실시하였고, 혈액을 채취하여 혈당, 당화혈색소, 혈청지질, 지질과산화물 및 항산화 효소의 변화와 독성검사인 간 및 신장 기능의 변화를 측정하였다. 최종 연구는 총 37명으로 실험군 17명, 대조군 20명으로 양군간의 baseline 특성은 유의적 차이가 없었다. 다시마추출물 섭취군에서 공복혈당은 12주간 섭취 후 156.0±15.2 mg/dL에서 155.8±

14.2 mg/dL로 나타났고, 당화혈색소 역시 6.74±0.66%에서 6.65±0.64%으로 유의적으로 감소하지 않았다. 다시마추출물의 섭취가 12주간 이루어지면서 총콜레스테롤은 177.0±16.5 mg/dL에서 168.6±15.0 mg/dL로 유의적(p<0.05)으로 감소한 반면에, 위약군의 경우 175.8±17.4 mg/dL에서 179.8±19.9로 변화되었다. 또한 다시마추출물 섭취군의 LDL-콜레스테롤, 중성지방의 변화에서도 섭취 전에 비해 섭취 후 유의적(p<0.05) 감소를 나타내었으며, 특히 LDL-콜레스테롤의 농도를 고농도군, 정상군, 저농도군으로 분류시 LDL-콜레스테롤 농도가 높은 환자일수록 감소의 폭이 큼을 알 수 있었다. 지질과산화물 농도의 변화를 보면 다시마추출물 섭취군은 1.58±0.88 nmol에서 1.13±0.03 nmol로 유의적(p<0.05)으로 감소되었고, GSH-px활성도 위약군에 비해 다시마추출물 섭취군은 13.98±0.66 IU/mg protein에서 14.58±0.22 IU/mg protein로 활성도가 약간 상승하였다. SOD 활성은 실험군(1.18±0.22 vs. 1.28±0.18 unit/mg protein)에서 유의적(p<0.05)으로 증가하였으며, 간 및 신장 기능 검사에서도 실험 전후 모든 군이 정상범위를 나타내었다. 따라서 본 연구는 당뇨병 환자들의 혈청지질 및 혈액 항산화 효소계에 도움을 줄 수 있는 안전한 보조제로서 다시마추출물의 사용 가능성을 제시하였다.

감사의 글

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

문 헌

1. Kim EH, Vuksan V, Wong E. 1996. The relationship between viscosity of soluble dietary fiber and their hypoglycemic effects. *Kor J Nutr* 29: 615-621.
2. Lee KS, Lee SR. 1996. Retarding effect of dietary fibers on the glucose and bile acid movement across a dialysis membrane *in vitro*. *Kor J Nutr* 29: 738-746.
3. Lee HS, Choi MS, Lee YK, Park SH, Kim YJ. 1996. A study on the development of high-fiber supplementation on the gastrointestinal function and diabetic symptom control in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kor J Nutr* 29:

- 286-295.
4. Desille M, Allain N, Anger JP, Mahler S, Lognoné V, Mallédant Y, Clément B. 2003. Method for the monitoring alginate released in biological fluids by high-performance anion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection. *J Chromatogr B* 784: 265-274.
 5. Lahaye M. 1991. Marine algae as sources of fibers: determination of soluble and insoluble DF contents in some sea vegetables. *J Sci Food Agric* 54: 587-594.
 6. Nishizawa M, Kuda T, Yamagishi T, Tsuji K. 1997. Effect of depolymerised sodium alginate on the excretion of cholesterol from rats. *J Home Econ Jpn* 48: 689-693.
 7. Kimura Y, Watanabe K, Okuda H. 1996. Effect of soluble sodium alginate on cholesterol excretion and glucose tolerance in rats. *J Ethnopharmacol* 54: 47-54.
 8. Kuda T, Goto H, Yokoyama M, Fujii T. 1998a. Effects of dietary concentration of laminaran and depolymerised alginate on rat cecal microflora and plasma lipids. *Fisheries Sci* 64: 589-593.
 9. Kim YY, Lee KW, Kim GB, Cho YJ. 2000. Studies on physicochemical and biological properties of depolymerized alginate from sea tangle, *Laminaria japonica* by thermal decomposition. *J Kor Fish Soc* 33: 393-398.
 10. Choi JH, Kim DW. 1997. Effect of alginic acid-added functional drink (Haejomiin) in brown algae (*Undaria pinnatifida*) on obesity and biological activity of SD rats. *Korean J Life Science* 7: 361-370.
 11. Oishi K. 1993. *Science of seaweeds*. Asakurasyoten, Tokyo. p 201.
 12. Hidaka H, Eida T, Takizawa T, Tokuzawa T, Tashiro Y. 1986. Effect of fructooligosaccharide on intestinal flora and human health. *Bifidobacteria Microflora* 5: 37-50.
 13. Kuda T, Fujii Saheki T, Hasegawa A, Okuzumi K. 1992. Effects of brown algae on faecal of rats. *Nippon Nogeikagaku Kaishi* 58: 307-314.
 14. Choi JH, Chio JS, Byun DS, Yang DS. 1986. Basic studies in the development of diet for the treatment of obesity. II. Comparison of the inhibitory effect of algae and crude drug components on obesity. *Bull Kor Fish Soc* 19: 485-492.
 15. Rhu BH, Kim DS, Cho KJ, Sim DB. 1989. Antitumor activity of seaweeds toward Sarcoma-180. *Kor J Food Sci Technol* 21: 595-600.
 16. Haroun-Bouhedja F, Ellouali M, Sinquin C, Boisson-Vodal C. 2000. Relationship between sulfate groups and biological activities of fucans. *Thrombosis Res* 100: 453-459.
 17. Collic S, Fischer AM, Tapon-Brethaudiere H, Boisson C, Durand P, Jozefonvicz J. 1991. Anticoagulant of a fucoidan fraction. *Thrombosis Res* 64: 143-147.
 18. Nishino T, Yokoyama G, Dobashi K, Fujihara M, Nagumo T. 1989. Isolation, purification and characterization of fructose-containing sulfated polysaccharides from the brown seaweed *Ecklonia jurome* and their blood-anticoagulant activities. *Carbohydrate Res* 186: 119-129.
 19. Nishino T, Aizu Y, Nagumo T. 1991. The relation between the molecular weight and the anticoagulant of fucan sulfates from the brown seaweed *Ecklonia kurome*. *Agric Biol Chem* 55: 791-797.
 20. Usui T, Asari K, Mizuno T. 1980. Isolation of highly fucoidan from *Eisenia bicyclis* and its antitumor activity. *Agric Biol Chem* 44: 1965-1970.
 21. Nishino T, Aizu Y, Nagumo T. 1991. The relationship between the molecular weight and the anticoagulant activity of two types of fucan sulfates from the brown seaweed *Ecklonia kurom*. *Agric Biol Chem* 55: 791-797.
 22. Goldberg RR. 1981. Lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* 4: 561-572.
 23. Reaben KM. 1987. Abnormal lipoprotein metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 83: 31-40.
 24. West KM, Ahuja MMS, Bennet PH, Czyzyk A, De Acosta OM, Fuller JH, Grab B, Grabauskas V, Jarrett RJ, Kosaka K. 1983. The role of circulating glucose and triglyceride concentration and their interaction with other risk factors as determinations arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care* 6: 361-369.
 25. Adeghate E, Parvez SH. 2000. Nitric oxide and neuronal and pancreatic beta cell death. *Toxicology* 153(1-3): 143-156.
 26. Layout DR, Kaneto H, Hasenkamp W, Grey S, Jonas JC, Sgroi DC, Groff A, Ferran C, Binner-Weir S, Sherma A, Weir GC. 2002. Increased expression of antioxidant and antiapoptotic genes in islets that may contribute to [beta]-cell survival during chronic hyperglycemia. *Diabetes* 51: 413-423.
 27. Cho YJ, Bang MA. 2004. Hypoglycemic and antioxidative effects of dietary sea-tangle extracts supplementation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutrition* 37: 5-14.
 28. Jang MA, Lee KS, Seo JS, Choi YS. 2002. Effects of dietary supplementation of sea tangle extracts on the excretion of neutral steroids and bile acid in diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 31: 819-825
 29. Korea Food Research Institute. 2000. Study on Development of Processed Foods Using Seaweeds. Ministry of Maritime Affairs & Fisheries.
 30. Kim JY. 1997. Analysis of the iodine content in common Korean foods and an assessment of the iodine status of Koreans. *PhD Dissertation*. Yonsei University.
 31. Taussky HH. 1954. A microcolorimetric determination of creatine in urine by the Jaffe reaction. *J Biol Chem* 208: 853-861.
 32. Kabasakalian P, Kalliney S, Westcott A. 1973. Determination of uric acid in serum, with use of uricase and a tri-bromophenol-aminoantipyrene chromogen. *Clin Chem* 19: 522-524.
 33. Marklund S, Marklund G. 1974. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur J Biochem* 47: 469-474.
 34. Paglia DE, Valentine WN. 1967. Studied on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathion peroxide. *J Lab & Clin Med* 70: 158-169.
 35. Deagen JT, Bulter JA, Belisten MA, Wharyer PD. 1987. Effect of dietary selenite, selenocysteine and selenomethionine on selenocysteine lyase and glutathion peroxidase activities and on selenium level tissue in rat tissue. *J Nutr* 117: 91-98.
 36. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. 1951. Protein measurement with the Folin-phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265-275.
 37. Yagi K. 1994. Lipid peroxides and related radicals in clinical medicine. *Adv Exp Med Biol* 366: 1-15.
 38. Mo SM, Lee YS, Goo JO, Son SM, Seo JS, Youn EY, Lee SK, Kim WK. 2002. *Diet therapy*. 2nd ed. Kyomunsa, Seoul. p 327.
 39. Kimura M, Chen F, Nakashima N, Kimura I, Asano N, Koya S. 1995. Antihyperglycemic effects of N-containing sugars derived from mulberry leaves in streptozotocin induced diabetic mice. *J Traditional Medicine* 12: 214-219.

40. Chen FJ, Nakashima N, Kimura I, Kimura M. 1995. Hypoglycemic activity and mechanism of extracts from mulberry leaves (*Folium mori*) and cortex mori radices in streptozotocin induced diabetic mice. *Takugaku Zasshi* 115: 476-482.
41. Committee for establishment of hyperlipidemia therapy guide. 2003. *Guideline for hyperlipidemia therapy*. 2nd ed. Seoul.
42. Vijan S, Hayward RA. 2004. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: Background paper for the American college of physicians. *Ann Intern Med* 140: 650-658.
43. Meigs JB, Singer DE, Sullivan LM, Dukes KA, D'Agostino RB, Nathan DM, Wagner EH, Kaplan SH, Greenfield S. 1997. Metabolic control and prevalent cardiovascular disease in non-insulin dependnt diabetes mellitus (NIDDM): The NIDDM Patients Outcome Research Team. *Am J Med* 102: 38-47.
44. Celik S, Baydas G, Yilmaz O. 2002. Influence of vitamin E on the levels of fatty acids and MDA in some tissues of diabetic rats. *Cell Biochem Funct* 20: 67-71.
45. Ha AW, Kim HM. 1999. The study of lipid-peroxidation, antioxidant enzymes, and the antioxidant vitamins in NIDDM patients with microvascular-diabetic complications. *Korean J Nutrition* 32: 17-23.
46. Kim HS, Lee JH, Park EJ, Yoon JY, Kim JM, Lim HS, Lee HC, Huh KB. 1994. Effect of enteral nutrition supplementation on glucose metabolism in patients with NIDDM. *Korean J Nutrition* 27: 805-815.
47. Dhatt GS, Griffin G, Agarwal MM. 2006. Thyroid hormone reference intervals in an ambulatory Arab population on the Abbott Architect i2000 immunoassay analyzer. *Clin Chim Acta* 364: 226-229.

(2007년 8월 20일 접수; 2007년 10월 23일 채택)