



항당뇨 기능성 식품의 개발 전략

Strategies for Development of Anti-diabetic Functional Foods

박 선 민
Sunmin Park

호서대학교 자연과학대학 식품영양학과
Dept. of Food & Nutrition, College of Natural Science, Hoseo University, Asan-Si, Korea

제2형 당뇨병의 병인

항당뇨 기능성 식품을 개발하기 위해서는 혈당이 항상성을 유지하는 조절 기전과 이러한 조절기전이 균형을 잃었을 때 나타나는 질환인 제2형 당뇨병의 병인을 이해하는 것이 필요하므로 먼저 체내 혈당 조절 기전과 이 기전에 장애가 나타났을 때 나타나는 질병인 당뇨병의 병인에 대해서 알아보려고 한다. 체내에서 혈당은 80-120 mg/dL으로 항상 일정하게 유지되는데 이 과정에는 췌장의 베타세포와 알파세포에서 각각 분비되는 인슐린과 글루카곤이 관여한다. 식사 직후에는 혈당이 상승하고 이때 분비된 인슐린은 간, 근육, 지방세포 등의 말초조직에 에너지원으로 사용할 수 있게 공급하고, 또한 간에 포도당을 글리코젠으로 저장시켜 혈당을 정상화시킨다. 공복에는 혈당이 저하되고 이때 글루카곤이 분비되어 간에서 글리코젠이 포도당으로 분해시켜 혈당을 정상화시킨다 (1). 공복 기간이 길어지면 간의 글리코젠이 고갈되고, 아미노산 등의 당신생합성 (gluconeogenesis) 전구체가 간에서 포도당으로 전환되어 혈당을 정상으로 유지시킨다. 제2형 당뇨병은 혈당이 정상 이상으로 높아진 상태를 나타내는 것으로 간, 근육, 지방세포 등의 말초조직에서 인슐린 작용이 저하와 췌장 베타세포에서의 인슐린 분

비의 균형이 깨어졌을 때 나타나는 질병이다 (1). 말초조직에서의 인슐린 작용의 감소는 대부분의 조직 세포에서 포도당 이용이 저하하고, 특히 간에서는 혈당이 높음에도 불구하고 글리코젠의 합성은 감소하고 당신생합성을 통한 포도당의 합성은 증가시켜 혈당을 더 상승시키는 역할을 한다(1). 결과적으로 인슐린 분비가 충분히 증가하여 인슐린 저항성을 보상할 수 있으면 당뇨병으로 진전되지 않지만, 인슐린 분비가 충분치 못할 때 당뇨병으로 진전된다. 즉, 정상 혈당을 유지하기 위해서는 인슐린 저항성과 인슐린 분비능이 조화를 이루어야하는데, 제2형 당뇨병은 그 조화가 깨어졌을 때 유발되는 질병이다.

인슐린 저항성은 당뇨병을 비롯한 비만, 고지혈증, 고혈압, Alzheimer disease(치매)에서 공통적으로 나타나는 증세로 이러한 질병을 통틀어 대사성 증후군 (metabolic syndrome)이라고 한다 (2). 다만 차이점은 어느 조직에서 인슐린 저항성이 유발되었고, 그 조직의 특성에 따라 인슐린 저항성을 극복할 수 있는 기전이 다른데 이것을 극복하지 못할 때 특정 질환으로 진전된다. 각 조직에서의 이러한 대사성 질환의 공통적인 기전은 inulin/insulin like growth factor (IGF-1) 신호전달의 장애이다. 즉, hypothalamus에서 이 신호전달의 장애는 식욕과 간에서의 당신생합성을 증가

Corresponding author: Sunmin Park
Dept. of Food and Nutrition, Hoseo University, 165 Sechul-Ri Baebang-Myun Asan-Si, Chungnam-Do, 336-795, Korea
Tel: 82-41-540-5633
Fax: 82-41-548-0670
E-mail: smpark@hoseo.edu

시켜 비만과 당뇨병을 유발시킬 수 있다는 보고들이 있다 (3-5). Hippocampus에서의 장애는 치매와 관련이 있으며, 최근에 당뇨병 환자들에게서 치매의 발병이 높다고 보고되고 있으며, 동맥혈관에서의 인슐린/IGF-1 신호전달 장애는 심혈관계 질환을 유발시킬 수 있다고 알려져 있다. 또한, 어느 한 조직에서라도 인슐린 저항성이 나타나면 다른 조직으로 전이될 가능성이 높아서 이것이 합병증의 형태로 나타날 수 있고, 심혈관계질환, 고지혈증, 고혈압 등이 대표적이다.

비만은 인슐린 저항성이 증가한 상태로 제2형 당뇨병의 위험 인자이지만, 인슐린 저항성이 증가하더라도 인슐린 분비만 충분히 증가하면 당뇨병으로 진전되지 않는다. 일반적으로 비만인은 인슐린 분비가 높고, 이로 인해 비만인 사람이 모두 당뇨병으로 진전되지는 않는다. 그러나 인슐린 분비가 높은 고인슐린혈증 (hyperinsulinemia)이라 할지라도, 이것이 인슐린 저항성을 극복하지 못하면 제2형 당뇨병으로 진전된다. 그러므로 Fig. 1에 볼수 있듯이 서구인은 인슐린 저항성이 증가할 때 당뇨병으로 진전되는데 속도가 느리다. 반면에 비비만인 아시아 사람에서 스트레스나 다른 이유로 인슐린 저항성이 증가할 때 인슐린 분비가 충분히 증가하지 못해서 오히려 당뇨병으로 발병될 가능성이 높다. 즉, 비비만 당뇨병 환자는 고인슐린혈증을 나타내지 않고, 혈청 인슐린 농도는 정상이나 그 이하이다. 이것이 서구와 아시아 사람에서 나타나는 제2형 당뇨병의 특성의 차이이다. 서구인에서 나타나는 당뇨병은 비만을

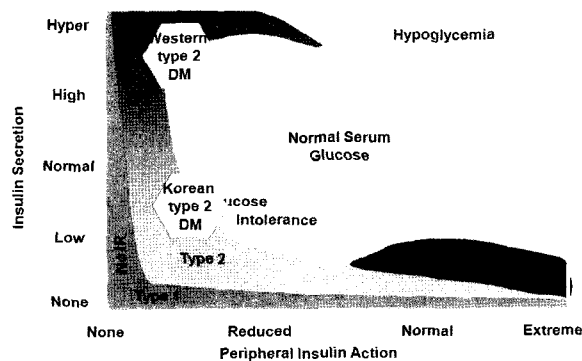


Fig. 1. Relationship of diabetes, insulin action and insulin secretion.

동반하고 고인슐린혈증을 나타내면서 고혈당이고, 반면에 아시아인의 당뇨병은 비비만이고 혈청 인슐린 농도도 높지 않으면서 고혈당이다. 서구인과 아시아인에서의 당뇨병 특성의 차이에 대한 원인은 아직 확실하게 알려져 있지 않지만 thrifty gene theory와 관련이 있으며, 이것이 향후 20 년 이내에 아시아인에서 제2형 당뇨병의 유발이 급증할 것이라고 보고하는 이유이다 (6,7). 이 이론은 과거에 영양 섭취 부족하고 활동량은 많은 상태와 영양 보충과 활동량이 적은 상태를 반복하다가 최근에 급격한 경제 성장과 서구 문화의 유입으로 영양 과다와 운동 부족 상태를 지속적으로 유지하게 되면서 “thrifty gene”의 cycle이 파괴되어 제2형 당뇨병을 비롯한 대사성 질환의 발생이 급증한다는 이론이다 (6,7).

인슐린/IGF-1 신호전달

1985년부터 인슐린/insulin like growth factor (IGF)-1 신호전달에 대한 연구가 시작되었고, 1985년 이전에는 세포내에서 일어나는 신호전달 기전에 대해서 전혀 밝혀진 바가 없었다. 2007년 현재는 Fig. 2에서 볼 수 있는 것처럼 다양한 기전이 밝혀졌다. 간단히 살펴보면, 인슐린이나 IGF-1이 세포막의 receptor와 결합하면 receptor에 autophosphorylation이 일어나고 여기에 insulin receptor substrate (IRS)의 PH 또는 PTB domain이 결합하는데, 이러한 결합은 IRS 단백질에 tyrosine phosphorylation을 일으킨다.

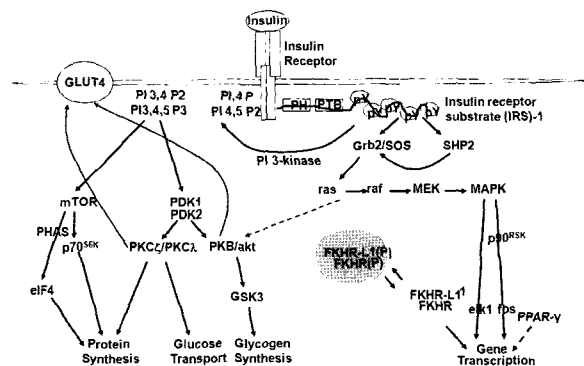


Fig. 2. Insulin Signaling Cascade in 3T3-L1 Adipocytes.

이렇게 phosphorylation된 IRS 단백질은 phosphatidylinositol 3,4,5 triphosphate (PI3kinse)를 활성화시켜 Akt를 인산화시켜 신호 전달을 향상시킨다. Akt의 인산화는 1) glucose transporter-4 (GLUT4)의 세포막으로의 translocation 증가시켜 포도당의 uptake를 증가시키고 2) glycogen synthase kinase (GSK)-3 β 를 인산화시켜 활성을 억제시키고 이는 glycogen synthase 활성을 향상시켜 glycogen의 축적을 증가시킨다. 또한 Akt는 3) apoptosis를 향상시키는 FOXO를 인산화를 촉진시켜 FOXO 분해를 증가시키고, 이는 세포의 apoptosis를 방지한다. 이외에도 PI3kinase는 4) mammalian target of rapamycin (mTOR)을 인산화시켜 S6kinase의 활성을 증가시켜 단백질의 합성을 증가시킨다. 즉, 인슐린이나 IGF-1은 다양한 조직에서 이러한 신호전달을 활성화함으로써 인슐린 작용인 혈당 조절, 단백질 합성, 세포 성장 등의 기능을 수행한다 (3,4). 이러한 인슐린/IGF-1 신호전달을 세포 내에서 전달하는 첫번째 단계가 IRS 단백질이 인슐린/IGF-1 receptor에 결합하여 인산화되는 것이며, 이 신호전달에 장애가 나타날 때 대사성 질환이 유발된다는 많은 보고가 있다.

이 IRS 단백질에는 4 종류가 있는데 특히 IRS1과 2는 그 구조와 작용이 유사하지만 체내에 존재하는 organ에 따라 차이가 있으며 독특한 생리적 기능을 나타낸다 (4,10). IRS1은 주로 인슐린 sensitive 조직인 근육과 지방세포에 존재하며 인슐린 신호전달에 관여하여 근육과 지방세포에서 포도당의 세포내로의 유입 및 이용에 중요한 역할을 담당한다 (4,9). 반면에 IRS2는 insulin insensitive tissues에 주로 존재하는데 뇌, 혈관세포, 췌장의 베타세포, 난소, 망막 등에 주로 존재하고, 인슐린/IGF-1 신호전달에 관여하여 hypothalamus에서 식이 섭취 조절, epithelial tissues, pancreatic β -cells, 난소 그리고 망막에서 세포의 성장 및 apoptosis를 조절하는 역할을 한다. 또한, IRS2 신호전달이 약화될 때 혈관계질환, 제2형 당뇨병, 불임증 그리고 시각 장애를 나타낸다 (8,10,11). 종합해 볼 때 IRS1와 IRS2를 통한 인슐린/IGF-1 신호전달의 장애는 대사성 증후군의 유발에 밀접한 관련이 있다는 것을 알 수 있다.

항당뇨 기능성 식품 개발 범위

위에서 언급한 것처럼 당뇨병을 예방하거나 치료하기 위해서는 당뇨병의 원인을 근본적으로 해소시키는 것이 효과적이므로 항당뇨 기능성 식품은 1) 인슐린 작용 향상 (인슐린 민감성작용), 2) 포도당 자극에 의한 인슐린 분비 촉진 (insulinotropic action), 3) 베타세포의 세포수를 통한 양의 증가 (insulinotropic action), 4) 간에서 포도당 신생합성을 억제시키는 (인슐린 민감성작용) 특성을 가지는 것이다 (Fig. 3). 또한 식후 혈당의 상승은 탄수화물의 소화 흡수와 관련이 있으므로 식후 혈당의 갑작스런 상승을 방지하기 위해서 탄수화물의 소화 흡수를 지연시키는 것도 당뇨병을 치료하는 방법 중의 하나이다. 그러나 탄수화물의 소화 흡수를 지연시키는 것만으로는 당뇨병을 완화시키는 것이 비효과적이다. 이러한 5가지 방법의 당뇨병을 예방하거나 치료하는 것들은 약으로 시판되고 있는 것들이 있다. 인슐린 작용을 향상시키는 인슐린 민감성 약 (insulin sensitizer)인 peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)- γ agonist으로 이것에는 rosiglitazone, pioglitazone 등이 있다 (12). 인슐린 분비를 촉진시키는 약에는 sulfonylurea 계통의 약과 glucagon like peptide-1(GLP-1)의 agonist 두 가지가 있다. sulfonylurea 계통의 약에는 다이아비네스, 오리나제, 툴리나제, 다이아베타, 마이크로나제, 글리나제프레스텀, 글루콘트롤, 아마릴 등이 있는데 이들은 혈당에 관계없이 베타세포에서 인슐린 분

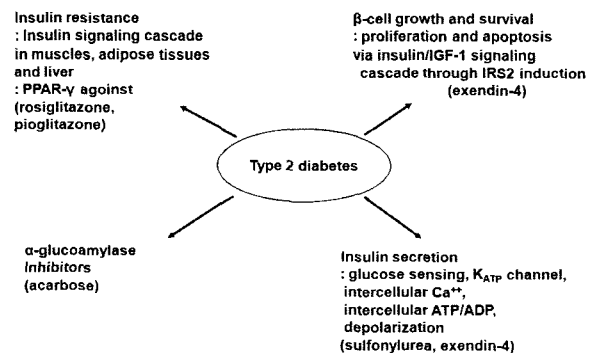


Fig. 3. Strategies for developing anti-diabetic functional foods.

비를 촉진시켜 저혈당을 유발시키고 장기간 복용할 때 베타세포를 손상시킨다고 알려져 있다 (13,14). 반면에 최근에 미국 FDA 승인을 받은 GLP-1 agonist인 exenatide는 고혈당에서만 인슐린을 분비시키고, 췌장의 베타세포 증식을 향상시켜 건강하게 베타세포의 양도 증가시키는 insulintropic 작용을 하는 약이다 (15). 간에서 포도당 신생합성을 억제시키는 약에는 비구아나이드(biguanides) 계통의 약으로 글루코파지, 그리코먼, 글루코넬 등이 판매되고 있다 (13,14). 이들은 부작용으로서 젖산에 의한 산증(acidosis), 심장 합병증을 유발시켜 사망을 일으킬 수 있다. 마지막으로 탄수화물의 소화 흡수를 억제하는 아카보즈(acarbose) 계통의 약에는 글루코베이, 프렌데이즈가 대표적인데 이들은 결국 탄수화물의 소화불량을 일으키는 것으로 복부 팽만, 구토 등의 부작용이 있다 (13,14). 이러한 혈당 강하 약들 중에서 특히 최근에 개발된 PPAR- γ agonist와 GLP-1 agonist는 작용기전이 명확한 것으로 천연물로부터 분리한 단일 화합물로부터 유래한 약이다. 결국 기능성 식품과 약의 경계가 모호하다. 결국 기능성 식품으로 시작하여 이러한 식품 또는 천연물에 함유되어 있는 성분에 대해서 깊게 연구하여 단일 물질로 작용 기전이 확실하고 그 효과가 뛰어난 때 신약으로 개발이 가능하겠다. 그러므로 항당뇨 식품을 개발할 때도 항당뇨의 병인을 해소할 수 있는 기전을 선택하고 이 기전을 향상시킬 수 있는 기능성 식품을 탐색하여 제품으로 개발하는 것이 효과적일 것이다.

항당뇨 기능성 식품의 개발 단계

항당뇨 기능성 식품으로 가능성이 있는 식품을 포함한 천연물의 종류는 수없이 많으므로 이들을 대상으로 혈당 강하 효과가 있는 것을 탐색하는 것은 많은 시간과 경비가 필요하다. 이러한 노력을 조금이라도 줄이기 위해서는 체계적인 탐색 방법이 필요하다. 그러므로 항당뇨 기능성 식품의 개발은 신약 개발과 유사하게 3 단계인 *in vitro* (효소실험이나 세포실험), *in vivo* (동물실험) 그리고 인체실험으로 나누어 시행하는 것이 적절하다. 간단하게 설명하면, *in vitro*

실험에서는 당뇨병에 효과가 있는 것으로 알려진 많은 식품, 약재나 물질에서 간단하고 신속하게 효과적인 것을 탐색할 수 있는 장점이 있다. 효과가 있는 식품, 약재나 약물은 Good Laboratory Practice (GLP) 인증기관에서 동물실험으로 독성검사를 실시하여 독성 존재 여부를 판명해야 한다 (16,17). 독성이 없는 것들은 적절한 당뇨 동물 모델을 사용하여 혈당 강하 효과가 있는 지 여부와 그 기전을 조사한다. 2004년부터 기능성 식품의 허가받기 위해서는 식품의약품안전청에서 인체실험결과를 포함시키도록 규정하였다 (16-18). 그러므로 기능성 식품과 신약 개발의 과정은 유사하지만, 신약 개발의 과정에는 효과 또는 기능이 있는 단일물질을 반드시 규명하고, 이들이 작용하는 target을 확실히 밝혀 그 기전도 구체적으로 조사되어야 한다. 즉, 기능성분은 단일 물질의 형태로 분리하여 구조를 밝히고 신약으로 개발하거나, 더 나아가 이들의 구조를 생물 화학적인 방법으로 더욱 효과가 좋은 구조로 변경시켜 새로운 신약으로 개발한다. 그러나 기능성 식품에서는 효과가 있는 단일 물질 (기능성분)을 규명하고, 그 물질의 식품에 함유량을 표시하는 것이 필수적인 것은 아니다. 물론 기능성분을 규명하고, 제품에 일정한 양이 포함하는 지를 체크하는 것이 품질관리측면에서 이상적이겠지만, 기능성 식품에서는 기능성분을 반드시 밝히고 그 양을 표시할 필요는 없다. 다만 기능성 식품의 품질관리를 위해서 기능성분을 규명하지 못했을 경우에는 지표성분을 밝히고, 그 양을 항상 일정하게 유지하는 것이 바람직하겠다. 기능성 식품에서 기능성분이나 기능성분군을 밝히더라도 대부분 신약보다는 효과가 낮고, 그 작용기전도 확실하지 않은 경우가 대부분이다. 최근에는 효과가 있는 기능성분의 양을 증가시키는 기능성 식품도 개발되고 있어 기능성분을 단일 물질로 분리하지는 않더라도 기능성분의 양을 증가시키거나 기능성분군을 조추출 (crude extract) 하여 기능성 식품으로 개발하는 것들도 있다. 이때 유효 성분의 작용 기전을 밝히고 그 제품에 기능성분명과 그 양을 명시하는 것이 필요하다.

좀 더 자세하게 항당뇨 기능성 식품의 개발 단계를 살펴보면 (Table 1), *in vitro* 단계에서는 앞에서 설명

Table 1. Development of anti-diabetic functional foods

• <i>In vitro</i> study
- Enzymatic activity measurement
- Cell based study: mechanistic research (protein expression; signaling pathway)
• Efficacy of indicative compounds
- Identification of the compounds to have physiological activity
• <i>In vivo</i> study
- Toxicity test: especially for liver or reproduction/development system
- Animal study: appropriate animal model
• Human study
- Trial I: To estimate pharmacological action and safety in healthy volunteers
- Trial II: To determine therapeutic effects in patients
- Trial III: To estimate dosage, effects, efficacy and safety in patients
- Approval from FDA
- Trial IV: To investigate side effects in post-marketing surveillance

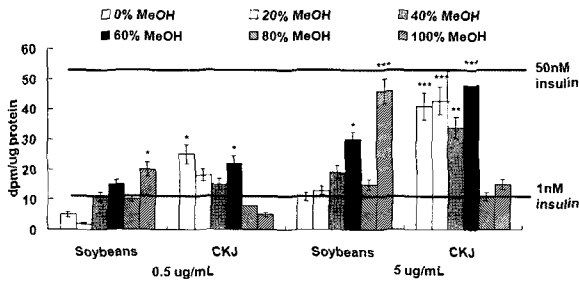
한 인슐린/IGF-1 신호전달에 관여하는 효소나 substrate의 활성을 *in vitro*에서 측정하는 방법이 있다. *in vitro* 방법에서 효과가 있는 것은 전임상단계의 연구인 실험동물 연구를 실시하여 효과와 그 기전을 조사하고, 동물 실험에서도 효과가 높은 것은 인체실험을 진행한다 (18). 본 연구자의 견해로는 이러한 일련의 기능성 식품 개발 방법에서 *in vitro* 실험이나 전임상 연구는 신약개발과 큰 차이는 없지만, 인체실험은 신약개발과 기능성 식품 개발에 있어서 차이가 있다. 신약 개발은 인체실험을 4단계로 나누어 1단계에서는 건강한 사람에서 약리 작용과 안정성을 측정하고, 제2단계에서는 검사하고자하는 질병을 가진 환자에서 치료 효과를 결정하고, 제3단계에서는 환자에서 약의 복용량, 효과, 효험과 안정성을 측정한다. 이러한 3 단계에서 효과가 있는 것으로 판명이 된 약은 식품의약품안전청에서 승인을 받아 항당뇨 신약으로 판매를 시작할 수 있다. 그러나 시판 후 계속적으로 복용 사례를 통하여 심각한 부작용이 있는 지 여부를 조사하는 것이 제4단계이다. 과거 4년 전까지는 기능성 식품으로 승인 받기 위해서 인체실험을 반드시 실행해야하는 것은 아니었다. 그러나 그 후 기능성 식품도 인체 실험을 수행해야 만 기능성 식품으로 식품의약품안전청에서 승인을 받을 수 있도록 되었다. 다만 신약개발처럼 4단계를 모두 하지는 않더라도 기능성 식품으로 승인을 받기 위해서는 제1 단계와 제2단계를 포함해야 한다.

In vitro 실험

인슐린 민감성 약제는 *in vitro* 실험을 통해 조사하는 방법은 3T3-L1 fibroblast을 지방세포로 분화시키

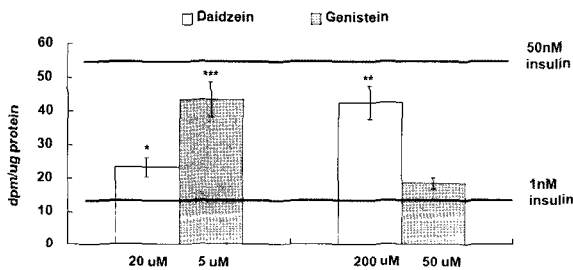
는 과정에 dexamethasone, IBMX과 insulin으로 구성된 분화유도물질과 함께 인슐린 작용을 향상시킬 가능성이 있는 기능성 식품 소재 추출물을 처리할 때 지방세포로 분화되는 정도를 측정하고 또한 지방 세포로 분화 후에도 1 nM의 인슐린과 함께 추출물을 처리한 후 지방의 축적을 측정하여 합으로 PPAR- γ agonist로 작용할 가능성이 있는 후보 추출물을 선택한다 (19). 물론 지방의 축적을 증가시킨다고 모두 PPAR- γ agonist로 인슐린 민감성 작용을 하는 것은 아니다. 3T3-L1 지방 세포에서 저농도의 인슐린 (0.2 nM)과 함께 추출물을 처리할 때 포도당 흡수가 0.2 nM 인슐린만을 처리한 것에 비해 현저하게 포도당 흡수를 증가시키면서 지방 축적을 증가시키는 것은 PPAR- γ agonist로서 인슐린 민감성 작용을 할 가능성이 높다. 반면에 1 nM 인슐린과 함께 추출물을 처리할 때 포도당 흡수를 증가시키는데 지방세포의 축적은 오히려 억제하는 것들도 있는데 이것은 PPAR- γ 와는 다른 기전으로 인슐린 작용을 향상시키는 것으로 AMP kinase (AMPK)나 PPAR- α 의 활성의 변화와 연관이 있을 가능성이 높다 (20). 지방 축적에 관계없이 1 nM 인슐린과 함께 추출물을 처리할 때 50 nM의 인슐린을 처리한 만큼 포도당 흡수가 증가하는 것들은 인슐린 작용을 향상시키는 인슐린 민감성 물질로 작용을 할 가능성이 높다 (19-21).

3T3-L1 adipocytes에 청국장과 삶은 콩의 XAD-1 column 분획물을 0.5와 5 ug/mL 농도로 8시간 처리한 후에 1 nM 인슐린을 30분 동안 처리한 후 인슐린 자극에 의한 포도당 흡수를 측정하였을 때 0%, 20, 40과 60% 메탄올 청국장 추출 분획물 (5 ug/mL)이 대조군 (DMSO)에 비해 포도당 흡수를 증가시켰다 (Fig. 4). 이 증가는 50 nM 인슐린을 처리하였을 때의 포도당 흡수의 증가와 유사하였다. 반면에 삶은 콩은 청국장보다 인슐린 자극에 의한 포도당 흡수 증가가 낮았고, 60과 100% 메탄올 추출물에서만 대조군에 비해 포도당 흡수가 증가하였다 (19). 결과적으로 청국장 추출물이 콩추출물에 비해 인슐린 민감성을 향상시키는 효과가 컸다. 이러한 청국장의 효과는 peptides와 isoflavone aglycan의 증가와 관련이 있고, 각각의 분획에서 인슐린 자극에 의한 포도당 흡수의 차



In basal state, both of insulin and fractions were not treated in all groups. *Significantly different from no treatment group in 0.5 or 5 ug/mL treatment group at P<0.05. ** at P<0.01. *** at P<0.001.

Fig. 4. Insulin-stimulated glucose uptake with 1 nM insulin and the fractions in 3T3-L1.



In basal state, both of insulin and extracts were not treated in all groups. *Significantly different from no treatment group in 0.5 or 5 ug/mL treatment group at P<0.05. ** at P<0.01. *** at P<0.001.

Fig. 5. Insulin-stimulated glucose uptake with 1nM insulin and genistein and diadzein in 3T3-L1 adipocytes.

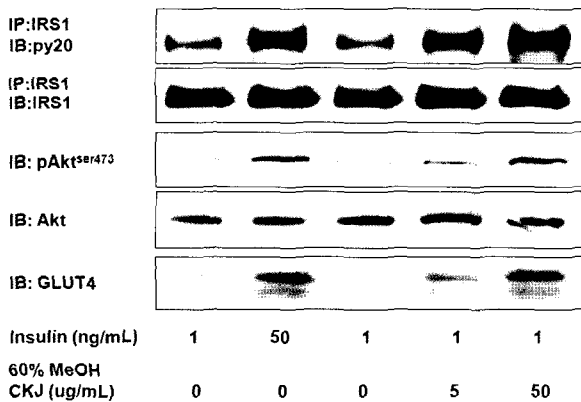


Fig. 6. Insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes.

이도 분획의 조건에 따라 peptides와 isoflavone aglycan들의 분포 차이와 관련이 있을 것으로 사료된다. 한 예로 콩과 청국장에 함유되어 있는 isoflavone aglycan인 daidzein과 genistein의 인슐린 자극에 의한 포도당 흡수를 측정하였는데 daidzein은 200uM의 고농도에서 반면에 genistein은 5 uM의 저농도에서 인슐린 민감성 작용을 향상시켰다. 즉, 인슐린 민감성 작용을 하는 식품은 소량의 인슐린이 존재할 때 인슐린 작용을 향상시켜 고농도의 인슐린과 같은 작용을 하도록 해준다 (Fig. 5). 3T3-L1 지방세포에 1 nM 인슐린과 함께 인슐린 자극에 의한 포도당 흡수를 가장 효과적으로 증가시킨 60% 메탄올의 청국장 분획을 처리하였을 때 인슐린 신호전달을 향상시켰다. 이러한 인슐린 신호전달의 향상은 immunoblotting의 결과에서 보여 주었다. 3T3-L1 지방세포에 1nM 인슐린과 함께 60% 메탄올의 청국장 분획을 처리하였을 때 분획물은 인슐린 작용을 향상시켜 IRS1의 tyrosine phosphorylation을 증가시키고 이것은 Akt의 serine phosphorylation을 향상시켰다 (Fig. 6). 이러한 인슐린 신호전달의 향상은 궁극적으로 포도당의 흡수에 관여하는 세포막의 GLUT4의 양을 증가시켰고, 이러한 증가는 50 nM 인슐린을 처리한 것과 유사하였다. 즉 60% 메탄올 분획물은 Py20 IRS2-->pAKT--> GLUT4 translocation의 기전을 향상시켰다 (19).

3T3-L1 fibroblast에 분화 유도 물질과 함께 콩과 청국장 분획물을 처리하여 지방세포로 분화시키고 계속해서 분획물을 처리하여 지방을 축적시켰을 때 40% 메탄올 청국장 분획물과 daidzein만이 지방 축적을 증가시켰다. 반면에 콩 분획물은 60%, 80%와 100% 메탄올 콩 추출물은 지방 축적을 감소시켰다 (Fig. 7). 즉, 청국장과 콩이 인슐린 자극에 의한 포도당 흡수를 증가시키는 기전은 서로 다를 것이라는 것을 파악할 수 있었다. 40% 메탄올 청국장 분획물은 PPAR- γ agonist로 작용할 것이라는 것이라고 사료되었다 (19). 이것이 PPAR- γ 의 작용을 하는 지 여부를 조사하기 위해서 293 cell에 PPRE, PPAR- γ , RXR plasmid를 transfection 시킨 후 분획물을 4시간 동안 처리한 후 luminometer로 luciferase의 활성을 측정하였을 때 40% 메탄올과 daidzein은 PPAR- γ 의 활성을 향상시

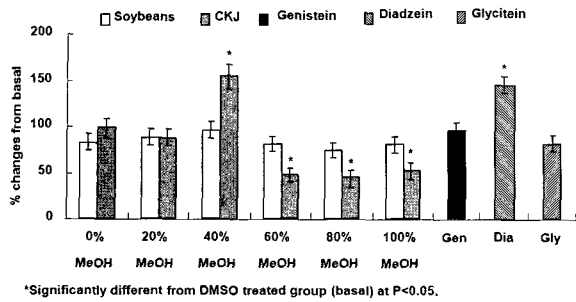


Fig. 7. Triglyceride accumulation in 3T3-L1 adipocytes.

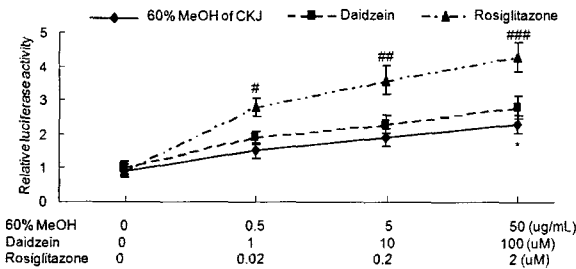


Fig. 8. The activity of PPAR- γ .

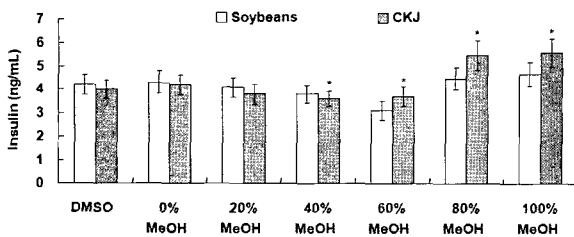


Fig. 9. Glucose-stimulated insulin secretion at 20 mM glucose.

켰다. 예측했던 것처럼 40% 메탄올 청국장 분획물과 daidzein은 PPAR- γ agonist로 작용하였다 (Fig. 8).

항당뇨 효과를 향상시킬 수 있는 두 번째 방법은 insulin 분비를 향상시키는 것이다. 앞에서 언급한 것처럼 과거의 insulin 분비를 촉진시키는 약 (insulin secretagogues)은 insulin 분비에 관여하는 기전인 K⁺ channel을 직접적으로 관여하여 channel을 닫고, 이것이 insulin 분비를 촉진시켜 혈당에 관계없이 insulin 분비를 증가시켜 저혈당과 베타세포에 insulin 고갈 등의 다양한 부작용을 나타낸다. 그러므로 insulin

secretagogues는 혈당이 높을 때만 분비를 촉진해야 한다 (13,22). 혈당이 높을 때만 insulin 분비를 촉진하기 위해서는 K⁺ channel은 혈당이 증가하여 세포내 포도당 증가는 해당작용을 통해 ATP를 증가시켰을 때 K⁺ channel을 닫게 되어 insulin 분비가 증가하도록 해야 한다. 이때 insulin 분비를 효과적으로 향상시키기 위해서는 Ca²⁺ channel을 열어주는 것이 효과적인데 최근의 승인 받은 약인 exenatide는 Ca²⁺ channel을 열어주어 혈당이 높아질 때 선택적으로 insulin 분비를 증가시킨다. 또한 이 약은 베타세포의 insulin/IGF-1 신호전달을 향상시켜 베타세포의 성장 (proliferation)을 증가시키고, 자가사멸 (apoptosis)을 감소시켜 생존을 향상시켜 베타세포의 양을 증가시키므로 sulfonylurea의 부작용을 제거하였다 (22). 이렇게 포도당 자극에 의해서 insulin 분비를 촉진시키고 베타세포의 성장과 생존을 향상시키는 약이나 식품을 insulinotropic 작용을 가지고 있는 것으로 정하였다. 베타세포의 성장과 생존을 촉진시키는 기전은 insulin/IGF-1 신호전달의 향상에 의한 것이고, 이것에 IRS2가 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다. Exenatide는 glucagon like peptide-1 agonist로 세포내 cAMP 농도를 증가시키고 이것은 IRS2의 발현을 향상시켜 IRS2의 tyrosine phosphorylation을 증가시켜 Py20 IRS2-->pAkt-->pFKHR은 베타세포의 발현에 관여하는 transcription factor인 PDX-1의 발현을 증가시켜 베타세포의 성장을 향상시킨다 (23,24). 또한, IRS2-->pAkt-->pFKHR 향상은 FKHR 인산화는 Fas-L을 향상시키고, pAkt는 BAD 인산화를 향상시켜 세포의 자가사멸을 저하시킨다. 청국장 메탄올 분획물 중 80%와 100% 분획물은 포도당자극에 의한 insulin 분비를 증가시켜서 insulinotropic 작용을 할 것으로 사료되었다 (Fig. 9). 결과적으로 청국장에는 insulin 민감성 작용과 insulinotropic 작용을 하는 성분을 함유하고 있다는 것을 알 수 있었다.

In vivo 실험

in vitro 실험을 통해 청국장에는 insulin 민감성과 insulin 분비를 향상시키는 성분이 함유되어 있는 것

Table 2. Type 2 Diabetic Animal Model

<ul style="list-style-type: none"> • Ob/Ob mouse – monogenic model of obesity (leptin deficiency) • db/db mouse - monogenic model of obesity (leptin resistance) • Zucker (fa/fa) rats – monogenic model of obesity (leptin resistance) • Goto Kakizaki rat • KK mouse • NSY mouse • OLETF rat • Israeli sand rats • CBA/CA mouse • Diabetic Torri rat • New Zealand obese mouse • 90% Pancreatectomized rats • Multiple injection of low dose streptozotocin
--

으로 사료되어 동물실험에서도 이러한 효과가 있는 지 여부를 조사하였다. 실험 동물을 대상으로 *in vitro* 실험을 할 때는 먼저 적절한 실험 동물을 선택하는 것이 필요하다. 당뇨병 실험동물로는 Table 2에 보여주었다. ob/ob/ mice, db/db mice, zucker rats, OLETF rat 등 당뇨병 모델 실험동물의 대부분은 비만을 동반하고 고인슐린혈증을 나타낸다 (25). 그러나 우리나라에서 나타나는 제2형 당뇨병은 앞서서도 언급한 것처럼 비비만이고 고인슐린혈증을 나타내지 않는다. 그러므로 본 연구자는 한국형 제2형 당뇨병과 특성이 유사한 비비만인면서 인슐린 분비도 높지 않은 제2형 당뇨병을 나타내는 90% 췌장제거백서와 Israeli 사막쥐 (*Psammomys obesus gerbil*)를 당뇨병 모델로 사용하고 있다. Goto-Kakizaki (GK) rats도 비비만하면서 베타세포의 replication의 감소와 함께 인슐린 분비능이 감소하는 백서로 한국형 제2형당뇨병에 모델로 가능하다고 사료된다 (25). 90% 췌장 제거백서는 공복혈당은 약 80-120 mg/dL 정도를 나타내고 식후 혈당은 150-200 mg/dL를 나타내는 mild한 당뇨병을 나타낸다. 이러한 증세는 인슐린 분비가 정상백서의 약 50%인 인슐린 분비 부족과 함께 인슐린 저항성을 동반한다. 기능성 식품의 항당뇨 효과를 조사하기 위해서는 인슐린 저항성을 증가시키기 위해서 고지방 식이와 함께 조사하고자하는 식품이나 한약재 추출물을 약 2 개월 이상을 투여시킨다. 일반적으로 백서의 대사율이 사람보다 높기 때문에 복용량은 사람의 2-5배로 정하는 것이 바람직하다.

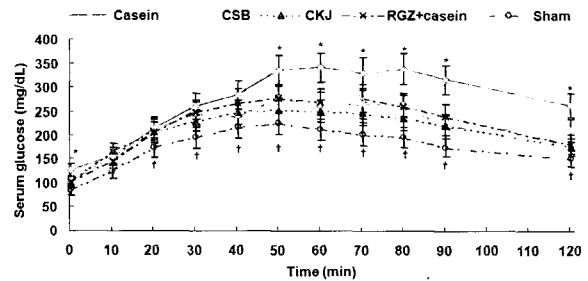
기능성 식품의 항당뇨 효과를 조사하기 위해서 실험

동물에게 기능성 식품을 투여하는 기간 동안에는 매우 정해진 시간에 체중과 식이 섭취량을 측정하고, 공복 혈당과 혈청 인슐린 농도도 측정하여 혈당 강하 효과를 확인한다. 혈당 강하만으로는 그 기전을 알 수 없고, 혈당 강하가 항당뇨 효과라고 결론지을 수는 없다. 일부 약물 중에 혈당을 저하시키지만 항당뇨 효과가 있다고 하기는 어려운 성분도 있다. 예를 들면 사과, 배, 자두, 체리 나무의 껍질에 함유되어 있는 성분인 phlorizin으로 이것은 신장의 세뇨관에서 포도당의 재흡수를 방지하여 노당은 증가시키고 혈당은 저하시킨다 (26). 이렇게 혈당을 저하시키는 성분은 항당뇨 효과가 있다고 하기 어렵고 오히려 부작용을 일으키기 쉬우므로 섭취를 제한해야 하겠다. 그러므로 항당뇨 효과가 있는 기능성 식품은 앞에서 언급하였듯이 1) 인슐린 작용 향상, 2) 간에서 포도당 신생합성을 억제시키는 (인슐린 민감성작용) 특성, 3) 포도당 자극에 의한 인슐린 분비 촉진과 4) 베타세포의 세포수를 통한 양의 증가 (insulinotropic action)의 특성을 적어도 한가지 이상 나타내어야 한다.

전반적인 체내 포도당 이용 정도를 조사하기 위해서 경구내당검사를 하는 것이 필요하다. 경구내당 검사는 16시간동안 금식시킨 후 체중 당 2g 포도당을 경구 투여하고 혈당을 10분 간격으로 120분 동안 혈액을 채취한 후 혈당을 측정한다. 이때 인슐린 분비를 측정하기 위해서 0, 20, 40, 60, 90, 120분에 혈액을 채취하여 혈청 인슐린 농도를 측정한다. 경구 내당 검사는 전반적인 체내 포도당 이용과 인슐린 분비 정도를 나타내므로 경구내당 검사만으로도 기능성 식품의 혈당 강하 효과를 대략적으로 판명할 수 있다 (23,24). insulin tolerance test는 인슐린 저항성을 조사하는 것으로 공복 6시간 후에 체중 1 kg 당 1 U을 복강 주사하고 혈당 변화를 0, 20, 60, 90과 120분에 측정하여 인슐린이 포도당 이용 정도를 측정하여 인슐린 저항성을 결정한다. 그러나 이 방법들은 인슐린 저항성을 측정하기에는 그의 민감도가 낮고 specificity가 떨어진다. 즉, 경구내당 검사와 insulin tolerance test는 전반적인 인슐린 작용과 인슐린 분비 정도를 나타내주고 반복적으로 실시할 수 있으므로 식품의 항당뇨 기능을 결정할 때는 1달에 1번씩 실시하는 것이 바람직하다. 또

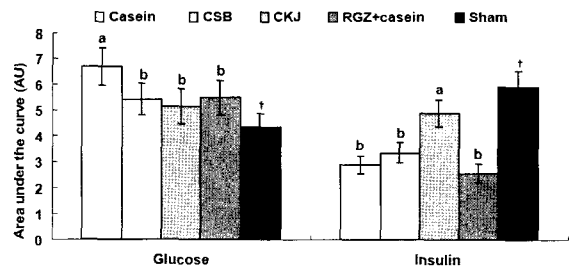
한, 경구내당 검사와 insulin tolerance test는 3-4일 간격을 두고 하는 것이 필요하다. 본 연구팀의 청국장의 항당뇨 기능성을 조사하기 위해서 당뇨백서 모델인 90% 채식 제거 백서에게 고지방 식이 (40 에너지% 지방 식이)에 단백질 급원을 카제인 대신 청국장이나 콩으로 대체하여 2개월 동안 공급하면서 7주 후에 경구내당 검사와 insulin tolerance test를 실시하였다 (27). 청국장과 콩은 모두 대조군에 비해서 포도당 섭취후 혈당 상승이 낮았고 이것을 그래프로 표시한 후 그래프 아래 면적 (area under the curve of glucose)을 계산하였을 때도 청국장과 콩이 대조군에 비해 낮았다 (Fig. 10). 또한 이때 경구내당 검사 중 인슐린 농도를 측정하여 인슐린 분비능을 조사하였을 때 혈당이 상승하는 시기인 20분에서 60분까지의 혈청 인슐린 농도가 청국장은 콩에 비해 높고, 80분 이후에는 4군 사이에 차이가 없었다. 이 결과 area under the curve of insulin의 값도 청국장을 섭취한 백서에서 다른 군에 비해 높았다 (Fig. 11). 그러므로 대조군에 비해 청국장을 투여한 백서에서 혈당이 상승할 때 인슐린 분비도 증가하고, 인슐린 작용도 향상되는 것을 알 수 있었다. 반면에 콩을 섭취한 경우에 인슐린 분비는 향상되지 않고, 인슐린 작용만 향상되어 청국장이 콩에 비해 항당뇨 효과가 더 좋은 것을 알 수 있었다. insulin tolerance test 결과는 인슐린 저항성을 측정하는 것으로 인슐린을 복강 주사하였을 때 청국장과 콩을 투여한 백서에서 모두 인슐린에 의한 혈당 강하 효과가 대조군에 비해 높았다. 즉, 청국장과 콩이 모두 인슐린 작용을 향상시켰다는 것을 보여주었다. 그러나 경구 내당검사와 insulin tolerance test 만으로는 말초조직의 인슐린 저항성이나 췌장의 베타세포에서의 인슐린 분비능을 정확하게 파악하기 어려운 점이 있다.

말초조직에서의 인슐린 저항성을 정확하게 측정하기 위해서는 carotid artery와 jugular vein에 관을 삽입하고 1주일의 회복 기간 후에 euglycemic hyperinsulinemic clamp를 수행하여 인슐린 저항성을 측정할 수 있다. 간단히 설명하면 jugular vein으로 인슐린을 1 mU/kg 체중/분의 일정한 속도로 주입할 때 정상 혈당 (euglycemia)을 유지하는데 주입해야하는 포



*The Casein group was significantly different from the other groups at $P < 0.05$.
†The Sham group was significantly different from the casein group at $P < 0.05$.

Fig. 10. Serum glucose during OGTT.



^{a, b} Values on the same column with different superscripts (a, b) were significantly different at $P < 0.05$.
†The Sham group was significantly different from the Casein group at $P < 0.05$.

Fig. 11. Area under the curve of serum glucose and insulin during OGTT.

도당 양을 측정함으로써 인슐린의 작용 정도를 측정하는 것이다 (28). 즉, 인슐린 농도를 일정하게 유지하였을 때 정상혈당을 유지하기 위해서 주입하는 포도당 양은 체내에서 인슐린 작용 정도에 비례함으로써 인슐린 민감성 또는 인슐린 저항성을 나타내주는 것이다. 또한 체내에서의 포도당 제거속도를 계산함으로써 체내의 포도당 각 조직 세포에서의 포도당 흡수와 이용을 결정하고 근육과 지방조직에서의 포도당 흡수 정도를 측정한다. 또한, 공복과 1100 pmol/L로 혈청 인슐린 농도를 유지하였을 때 간에서 포도당 신생합성 정도를 측정한다. 간에서 포도당 신생합성은 혈당이 저하되었을 때 일어나는 현상으로 혈청 인슐린이 높은 상태에서는 정상적으로 포도당 신생합성이 억제되어야 하는데 억제되지 않는 것은 간에 인슐린 저항성이 나타난 것이다 (28). 그러므로 euglycemic hyperinsulinemic clamp 방법으로 체내 인슐린 저항성 및

조직에서의 포도당 이용 정도를 좀 더 정확하게 측정할 수 있다. 본 연구팀의 연구에서 청국장과 콩은 대조군인 카제인에 비해 모두 인슐린 민감성 정도를 나타내는 포도당 주입속도를 증가시켜 인슐린 저항성을 저하시킨다는 것을 알 수 있었다.

췌장의 베타세포의 기능을 나타내는 인슐린 분비 정도를 정확하게 측정하는 방법은 hyperglycemic clamp와 pancreatic perfusion이 있다 (29,30). hyperglycemic clamp는 carotid artery와 jugular vein에 관을 삽입하고 1주일의 회복 기간 후에 자유롭게 움직이는 공복의 백서에서 수행한다. 포도당을 백서의 jugular vein으로 투여하여 혈당을 공복 혈당에 비해 100 mg/dL 증가시킬 때 혈청 인슐린을 측정하여 인슐린 분비능과 고혈당에서의 인슐린 작용능력을 측정한다. 인슐린 분비능은 acute phase (first phase)와 second phase 인슐린 분비로 나누어지는데 이들의 분비가 상승하여서 혈청 인슐린 농도가 높을 때 인슐린 분비능이 높은 것으로 간주한다. 특히 first phase 인슐린 분비능이 높을 때 인슐린 저항성이 저하되고 항당뇨 효과가 높은 것으로 보고되고 있다. 본 연구자가 사용하는 당뇨 동물 모델인 90% 췌장 제거 백서는 인슐린 분비능이 정상 백서의 50% 정도로 인슐린 분비능이 향상될 때 항당뇨 효과가 크다. 90% 췌장제

거 당뇨백서에 청국장과 콩을 투여하였을 때 청국장을 투여한 백서는 콩과 카제인을 투여한 백서에 비해 first phase와 second phase 인슐린 분비능이 모두 증가하였다 (Fig. 12). 이러한 인슐린 분비의 증가는 췌장의 베타세포의 양과 밀접한 관련이 있었다. 췌장 베타세포의 양의 증가는 베타세포의 수의 증가로 인한 hyperplasia와 크기의 증가로 인한 hypertrophy에 의한 것이 있다 (Table 3). hyperplasia는 베타세포의 proliferation과 regeneration의 증가와 apoptosis의 감소에 의한 것이고, 이것은 장기적으로 베타세포의 양을 증가시켜 인슐린 분비능을 향상시키고 항당뇨에 효과적이다 (30,31). 반면에 hypertrophy에 의한 베타세포의 양의 증가는 베타세포의 크기의 증가에 의한 것으로 인슐린 저항성이 증가할 때 이를 극복하기 위해서 일시적인 인슐린 분비능의 증가에 효과적이다. 그러나 이것은 장기간 증가하지 못하고 궁극적으로 인슐린 저항성을 극복하지 못하고 당뇨병으로 진전된다. 그러므로 항당뇨의 효과를 지속적으로 나타내기 위해서는 베타세포 수의 증가에 의한 베타세포의 양이 증가가 필수적이다. 베타세포의 성장과 생존을 향상시키는데 관여한 것은 베타세포내의 cAMP 농도의 향상에 의한 IRS2의 양의 증가와 관련이 있었다. 여러 연구에서 IRS2의 mRNA의 induction은 IRS2 단백질

Table 3. The modulation of islet morphometry

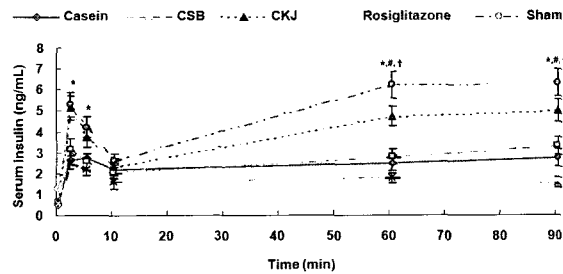
	Control (n=9)	CSB (n=10)	CKJ (n=9)	RGZ (n=9)	Sham rats (n=9)
β -cell area (%)	6.7±0.8	7.4±0.9	7.6±0.9	7.1±0.9	5.8±0.7 [†]
Individual β -cell size (μm^2)	223.4±29.1 ^a	205.6±26.2 ^{ab}	181.4±24.5 ^b	210.6±25.8 ^{ab*}	178.5±27.2 [†]
Absolute β -cell mass (mg)	20.2±3.6 ^b	22.1±3.5 ^b	30.9±4.5 ^a	21.4±3.1 ^{b*}	34.5±4.7 ^{††}
BrdU+ cells (% BrdU+ cells of islets)	0.85±0.10 ^b	0.95±0.11 ^{ab}	1.09±0.13 ^a	0.88±0.11 ^{b*}	0.71±0.10 [†]
Apoptosis (% apoptotic bodies of islets)	0.68±0.08	0.63±0.07	0.60±0.08	0.61±0.07	0.61±0.09
Ratio of β : α cells	4.8±0.6 ^b	5.5±0.6 ^a	5.8±0.7 ^a	5.2±0.7 ^{ab*}	5.2±0.8

Mean±SD. The control group was fed a casein diet, CSB group a cooked soybean diet, CKJ group a Chungkookjang diet, and the RGZ group a casein diet plus rosiglitazone (20mg/kg bw/day).

*Significantly different among Px groups at $P<0.05$.

^{a,b}Values on the same row with different superscripts (a, b) were significantly different at $P<0.05$ by Tukey test.

[†] Significantly different from Px control at $P<0.05$. ^{††} at $P<0.01$.



*CKJ was significantly different from the other groups of Px rats at $P < 0.05$.
 †Rosiglitazone group was significantly different from the other groups of Px rats at $P < 0.05$.
 ‡The normal-control group was significantly different from the control group at $P < 0.05$.

Fig. 12. Serum insulin during hyperglycemia.

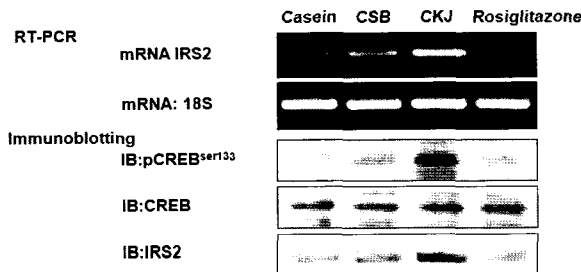


Fig. 13. IRS2 expression and CREB phosphorylation in islets.

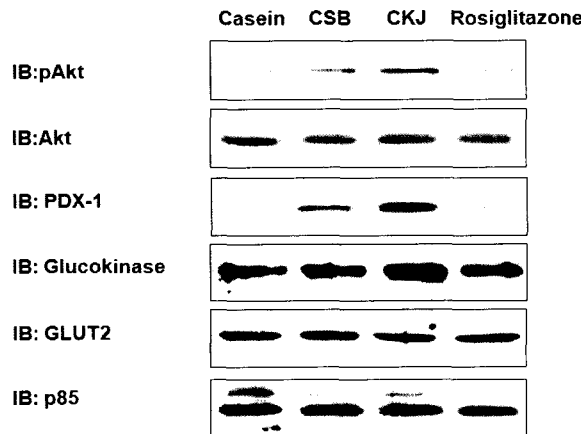


Fig. 14. Insulin/IGF-1 signaling in islets.

양을 증가시키고 이것이 궁극적으로 insulin/IGF-1 신호전달을 향상시켜 베타세포의 성장을 향상시키고 베타세포의 apoptosis를 감소시키는데 관여한다고 알려져 있다 (4,32). 청국장은 콩과는 달리 베타세포내의 cAMP 양을 증가시켜 CREB을 인산화시키고 이것이 IRS2 mRNA 양을 증가시켰다 (Fig. 13). 또한 IRS2 단백질의 증가는 insulin/IGF-1 신호전달을 향상시켜 청국장이 대조군이나 콩에 비해 베타세포의 양을 증가시킨 것은 IRS2의 tyrosine phosphorylation--> Akt의 serine phosphorylation의 향상을 통한 췌장 베타세포의 성장에 관여하는 transcription factor인 PDX-1의 발현을 증가시킨 것과 밀접한 관련이 있다 (Fig. 14). 본 연구자의 연구에서 90% 췌장제거 당뇨병 백서에 청국장을 투여하였을 때 콩이나 카제인을 투여한 백서에 비해 베타세포의 proliferation을 증가시키고 apoptosis를 감소시켜 베타세포의 양을 증가시키고, 이것이 인슐린 분비능을 향상시킨다는 것을 밝히었다. 결론적으로 청국장과 콩은 대조군인 카제인에 비해 모두 인슐린 저항성을 향상시켰지만, 청국장이 콩보다 항당뇨 효과가 우월한 것은 췌장의 베타세포의 수를 증가시켜 인슐린 분비능을 향상시킨 것이다 (27).

요 약

제2형 당뇨병은 대사성 질환으로 간, 근육 그리고 지방 조직 세포에서 인슐린 작용의 장애로 나타나는 인슐린 저항성으로 혈당의 이용이 감소하여 혈당이 낮아짐에도 불구하고 췌장의 베타세포에서 인슐린 분비가 충분하지 못할 때 유발된다. 서구에서는 비만 등으로 인해 인슐린 저항성이 증가하면 인슐린 분비가 높은 고인슐린혈증을 나타내어 당뇨병으로의 진전은 늦다. 하지만 우리나라를 비롯한 아시아의 사람들은 인슐린 저항성이 증가할 때 인슐린 분비가 충분치 못해 혈청 인슐린 농도가 정상인과 비슷하거나 더 낮은 상태에서 당뇨병으로 진전된다. 이러한 차이는 우리나라를 비롯한 아시아 사람들에게서 제2형 당뇨병의 발생이 급격하게 증가할 것이라는 보고되었다. 결국 당뇨병은 간, 근육 및 지방 조직에서의 인슐린 작용의 장애와 췌장의 베타세포에서 인슐린 분비의 부족의 복

합적인 장애에 의해서 나타나고 이것은 공통적으로 각 조직에서의 인슐린/insulin growth factor (IGF)-1 신호전달의 장애와 관련이 있다. 베타세포에서의 인슐린 분비 자체는 인슐린/IGF-1 신호전달과 관계가 없지만 간접적으로 관련이 있다. 인슐린 분비능은 베타세포의 증식과 생존에 의한 베타세포의 양과 밀접한 관련이 있는데 인슐린/IGF-1 신호전달은 베타세포의 증식과 생존을 조절한다. 그러므로 혈당 조절에 관여하는 기능성 식품은 인슐린 작용을 향상시키는 인슐린 민감성 특성을 가지거나, 혈당이 높아질 때 인슐린 분비를 촉진시키는 insulinotropic 작용을 하는 성질을 가지고 있어야 하겠다. 전자의 대표적인 약은 1999년에 미국 FDA에서 승인 받은 peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ agonist 인 thiazolidinedione 계통의 약물인 troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone 등이 있고, 후자는 2007년에 승인 받은 Exenatide는 glucagon like peptide (GLP)-1 agonist 이다. 이 두가지 약은 모두 자연계에 존재하는 동식물에서 유래된 것으로 식품에도 많이 다양한 종류의 인슐린 민감성 물질이나 insulinotropic 작용을 하는 물질이 함유되어 있을 것이다. 이러한 기능 이외에 혈당 조절 약이나 식품으로 사용되는 것은 탄수화물의 소화를 방해하는 것으로 탄수화물 소화효소인 α -amylase 또는 maltase의 활성을 억제하여 식후 혈당의 급격한 상승을 방지하는 것이 있다. 우리나라 사람들은 탄수화물의 섭취가 너무 많아서 실제로 이러한 식품이나 약의 효능이 높지 않을 것이다. 혈당을 조절하는 기능성 식품은 이 세가지 효능 중 일부를 가지고 있는 것이 될 수 있다. 이러한 기능을 스크리닝하기 위해서 3가지 단계를 거쳐야 한다. 먼저 시험관에서 또는 세포 실험을 통해서 앞서 언급한 3가지 기능을 가지고 있는지 여부를 각각 조사한다. 이 중에서 효과가 있는 것은 당뇨 동물 모델을 사용하여 *in vivo*에서 혈당 강하 기능과 혈당 강하기전을 조사하는 실험을 한다. 효과가 있는 식품이 우리가 전통적으로 식품으로 섭취해 왔다면 독성 검사를 거쳐야 할 필요가 없지만 한약재이거나 특수 식품의 경우에는 *in vivo* 실험 전에 GLP 기관에서 반드시 독성 실험을 거쳐 독성 유무를 확인 할 필요가 있다. 동물 실험에서 효과적인 것은 인체 실험

을 거쳐 혈당 조절 기능성 식품으로 식약청에서 허가를 받을 수 있겠다. 결론적으로 식품에는 항당뇨 특성을 가진 물질들이 함유되어 있는 것들이 상당히 많다. 혈당 조절기능이 있는 기능성 식품으로 개발할 때 고려해야 할 것은 1) 그 양이 혈당 강하 기능성 식품으로 지정받을 수 있을 정도로 충분히 함유되어 있느냐, 2) 혈당을 강하시키는 기전이 단순히 당의 배설을 촉진시켜서 혈당을 저하시키는 것이 아니라, 인슐린 작용을 촉진시키거나, 포도당 자극에 의한 인슐린 분비를 촉진시키거나 탄수화물의 소화 흡수를 억제시킴으로 혈당을 강하시키는 지 등을 파악하는 것이다. 이러한 조건을 만족시키는 식품은 지속적으로 섭취할 때 당뇨병을 예방하거나 진전을 지연시킬 수 있는 혈당 조절기능이 있는 기능성 식품으로 개발 가능성이 있겠다.

참고문헌

1. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Wajsborg E, Mandarino LJ, DeFronzo RA (2002) Abdominal fat distribution and peripheral and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283: E1135-43.
2. Ford ES (2005) Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 28: 1769-78.
3. White MF (2002) Insulin signaling in health and disease. *Science*. 2003 302(5651):1710-1.
4. Rhodes CJ, White MF (2002) Molecular insights into insulin action and secretion. *Eur J Clin Invest* 32 (Suppl 3): 3-13.
5. White MF (2002) IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 283: E413-22.
6. Chakravarthy MV, Booth FW (2004) Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol* 96: 3-10.
7. Ong KK, Dunger DB (2000) Thrifty genotypes and phenotypes in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13 (Suppl 6): 1419-24.
8. White MF (1998) The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin and cytokine action. *Recent Prog Horm Res* 53: 119-38.
9. Burks DJ, Wang J, Towery H, Ishibashi O, Lowe D, Riedel H, White MF (1998) IRS pleckstrin homology domains bind to acidic motifs in proteins. *J Biol Chem* 273: 31061-7.
10. Burks DJ, Font de Mora J, Schubert M, Withers DJ, Myers



- MG, Towery HH, Altamuro SL, Flint CL, White MF (2000) IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis. *Nature* 407: 377-82.
11. Yi X, Schubert M, Peachey NS, Suzuma K, Burks DJ, Kushner JA, Suzuma I, Cahill C, Flint CL, Dow MA, Leshan RL, King GL, White MF (2005) Insulin receptor substrate 2 is essential for maturation and survival of photoreceptor cells. *J Neurosci* 25: 1240-8.
 12. Diamant M, Heine RJ (2003) Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence. *Drugs* 63: 1373-405
 13. Levetan C (2007) Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 23: 945-52.
 14. Krentz AJ, Bailey CJ (2005) Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 65: 385-411.
 15. Iltz JL, Baker DE, Setter SM, Keith Campbell R (2006) Exenatide: an incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 28: 652-65.
 16. 김대병 (2004) 건강기능식품 기준 및 규격 관리제도. *식품과학과 산업* 37:50-60.
 17. 식품의약품안전청 (2005) 건강기능식품의 기준및규격 인정에 관한 규정. 제2005-81호.
 18. 식품의약품안전청 (2004) 건강기능식품의 기능성 시험 가이드.
 19. Kwon DY, Jang JS, Lee JE, Kim YS, Shin DW, Park S (2006) The isoflavonoid aglycone-rich fractions of Chungkookjang, fermented unsalted soybeans, enhance insulin signaling and peroxisome proliferator-activated receptor- γ activity *in vitro*. *Biofactors* 26: 245-258.
 20. Choi SB, Ko BS, Park SK, Jang JS, Park S (2006) Insulin sensitizing and α -glycoamylase inhibitory action of sennosides, rheins and rhaponticin in Rhei Rhizoma *Life Sci* 78: 934-42.
 21. Ko BS, Choi SB, Park SK, Jang JS, Kim YE, Park S (2005) Insulin sensitizing and insulinotropic action of berberine from *Cortidis rhizoma*. *Biol Pharm Bull.* 28(8):1431-7.
 22. Baggio LL, Drucker DJ. (2006) Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes. *Annu Rev Med* 57:265-81.
 23. Park S, Dong X, Fisher TL, Dunn SL, Omer AK, Weir G, White MF (2006) Exendin-4 promotes IRS2 signaling to mediate pancreatic beta-cell growth and function. *J Biol Chem* 281: 1159-68.
 24. Hennige AM, Burks DJ, Rohit UO, Kulkarni N, Park S, Schubert M, Fisher TL, Dow MA, Leshan R, Zakaria M, Mossa-Basha M, White MF (2003) Upregulation of insulin receptor substrate-2 in pancreatic β cells prevents diabetes. *J Clin Invest* 112: 1521-1532.
 25. Masiello P (2006) Animal models of type 2 diabetes with reduced pancreatic β -cell mass. *Int J Biochem Cell Biol* 38: 873-93.
 26. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J (2005) Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 21: 31-8.
 27. Kwon DY, Jang JS, Hong SM, Kim DW, Lee JE, Sung SR, Park HR, Park S (2007) Long-term consumption of fermented soybean-derived Chungkookjang enhances insulinotropic action unlike soybeans in 90% pancreatectomized diabetic rats. *Eur J Nutr* 46: 44-52.
 28. Kim JK, Kim YJ, Fillmore JJ, Chen Y, Moore I, Lee J, Yuan M, Li ZW, Karin M, Perret P, Shoelson SE, Shulman GI (2001) Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J Clin Invest* 108:437-46.
 29. Muzumdar R, Ma X, Yang X, Atzmon G, Bernstein J, Karkanas G, Barzilai N (2003) Physiologic effect of leptin on insulin secretion is mediated mainly through central mechanisms. *FASEB J* 17:1130-2.
 30. Choi SB, Jang JS, Park S (2005) Estrogen and exercise may enhance β -cell function and mass via IRS2 induction in ovariectomized diabetic rats. *Endocrinology* 146: 4786-94.
 31. Weir GC, Bonner-Weir S (2004) Five stages of evolving β -cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes* 53(Suppl 3): S16-21
 32. Jhala US, Canettieri G, Sreanion RA, Kulkarni RN, Krajewski S, Reed J, Walker J, Lin X, White M, Montminy M (2003) cAMP promotes pancreatic β -cell survival via CREB-mediated induction of IRS2. *Genes Dev* 17: 1575-80.