대두에서 분리한 피니톨의 혈당강하효과

전 영 중
아미코젠㈜

Ⅰ. 서 론

피니톨(3-O-methyl-chiro-inositol)은 콩류나 솔잎 등에 포함되어있는 천연 혈당강하 성분으로서 myo-inositol의 구조이성체인 chiro-inositol의 3번 탄소에 methyl기가 붙은 ether 화합물이다.(Fig. 1)

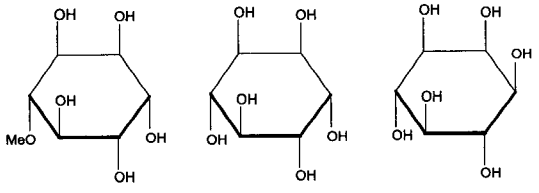


Fig. 1. Pinitol과 Chiro inositol의 분자구조

1990년대 초 미국의 Virginia대학 연구진들은 일반인들과는 달리 당뇨병 환자들의 소변에는 chiro-inositol의 함량이 현저히 낮다는 사실을 발견하고 chiro-inositol이 인체 내에서 포도당대사에 어떻게 관여하는지 밝혀내었다.[1,2] 또한 당뇨병 환자들에게는 myo-inositol을 chiro-inositol로 전환하는 기능이 결핍되어있다는 사실을 토대로 chiro-inositol을 외부로부터 투여시 혈당을 조절할 수 있다는 사실도 알아내었다.[3] 또 다른 그룹의 연구자들은 chiro-inositol이 자연계에서 주로 존재하는 형태인 pinitol의 경우에도 동일한 혈당강하효과가 있음을 알아내고 혈당강하 소재로서 관심을 가지게 되었다.[4] 그 이후 피니톨의 혈당강하효과는 여러 그룹에서의 동물실험과 임상시험을 통하여 확인되었다. 그 뿐만 아니라 피니톨은 백내장 예방, 함염증과, 혈관내피세포 손상 방지, 간손상 방지, 천식치료 및 치매 예방 등 다양한 생리활성이 보고되고 있어서 이에 대해서 소개하고자 한다.

Ⅱ. Pinitol을 함유한 식물자원

Pinitol은 100여 가지의 식물을 대상으로 조사 결과 솔잎, 대두, carob 등 일부 식물자원에서만 특징적으로 존재하는 것으로 밝혀졌다.[5]

Table 1. 식물자원 중의 피니톨 함량[5]

식물자원 혹은 그 가공품		피니톨 함량 (g/Kg)
콩	한 국 산	4.4
	중 국 산	4.8
	미 국 산	6.8
콩잎		8.3
솔잎		6.7
가시오가피		4.8
헛개나무 열매		4.0
carob pod		30.0

피니톨을 상대적으로 많이 함유하고 있는 식물자원은 콩류와 소나무인데, 콩의 경우 원산지에 따라 피니톨의 함량이 차이가 난다. 일반적으로 건조한 기후조건에서 재배된 콩의 경우가 피니톨의 함량이 높다. 현재까지 조사된 바로는 피니톨을 가장 풍부하게 함유하고 식물을 주로 지중해 연안에서 자생하고 있는 carob이다. Carob은 locust bean이라고도 하는데 씨는 로커스트빈껌의 원료로 이용되며 껍질 부분인 pod는 중량의 약 40%가 sucrose등 당류를 함유하고 있어서 구미지역에서는 이 당류를 추출하여 농축한 시럽을 초코렛 대용품으로 이용되고 있다. Carob pod에 함유된 당류 중 8~10%가 피니톨이다.

이 외에도 세계 각 지역에서는 피니톨이 함유된 식물들을 전통적으로 여러 가지 목적의 건강 소재로 사용하여 왔다. 다음의 Table 2는 그 일부 예이다.

Table 2. 피니톨을 함유한 전통 약재식물

식물 명	지 역	용 도
Bougainvillea	인도	당뇨환자용 민간치료제
Sutherlandia	남아프리카	면역증강, 당뇨, 천식, 관절염, 기관지염
Palo azul	남아메리카	당뇨치료, 신장질환, 항염증, 항암
Abies pindrow	히말리아	해열, 기관지천식, 항염증, 진통, 항궤양
가시오가피	동북아시아	혈압,당뇨병,신경쇠약, 우울증,불면증,항암
헛개나무	동북아시아	간기능 증진, 숙취해소

과학자들의 연구결과 이 모든 식물에게서 피니톨이 다량 함유되어 있었다. 물론 이 식물들에 함유된 유효성분이 피니톨만은 아니나, 피니톨이 공통적으로 들어있다는 사실은 경험적으로도 피니톨이 인류의 건강증진에 중요한 역할을 해왔다는 사실을 나타낸다.

III. Pinitol의 혈당강하효과

1. 동물실험에서의 단기 혈당강하효과[4]

Streptozotocin으로 췌장을 손상시킨 mice에 피니톨을 투여한 후 혈당변화를 측정한 결과, 피니톨을 10 mg 이상 먹였을 경우 대조군에 비하여 혈당치가 20% 정도 떨어지는 효과를 보였다(Fig. 2).

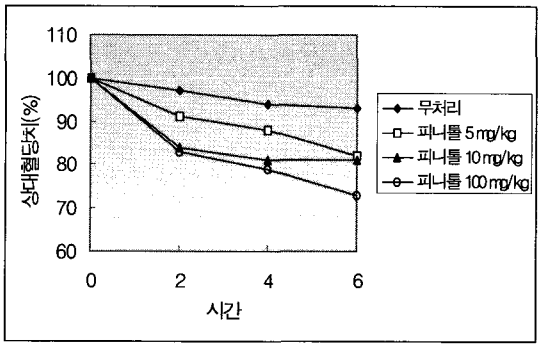


Fig. 2. 당뇨쥐에 대한 피니톨 투여효과.

피니톨의 투여에 의하여 당뇨쥐의 혈당이 최고 30% 정도 감소하였고 감소 정도는 투여량에 비례관계가 있다.[4]

2. 동물실험에서의 장기 혈당강하효과[6]

Streptozotocin으로 췌장을 손상시킨 당뇨쥐에 대하여 피니톨을 장기 투여시 약 4주 후부터 거의 정상 수준으로 혈당치가 회복되는 것으로 나타났다(Fig. 3).

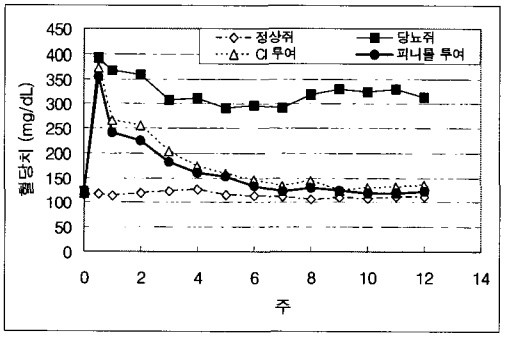


Fig. 3. Streptozotocin(STZ) 처리 흰쥐에 대한 피니톨(PI) 및 Chiro-inositol(CI)의 장기 혈당강하 효과(투여량 = 10 mg/Kg/일)

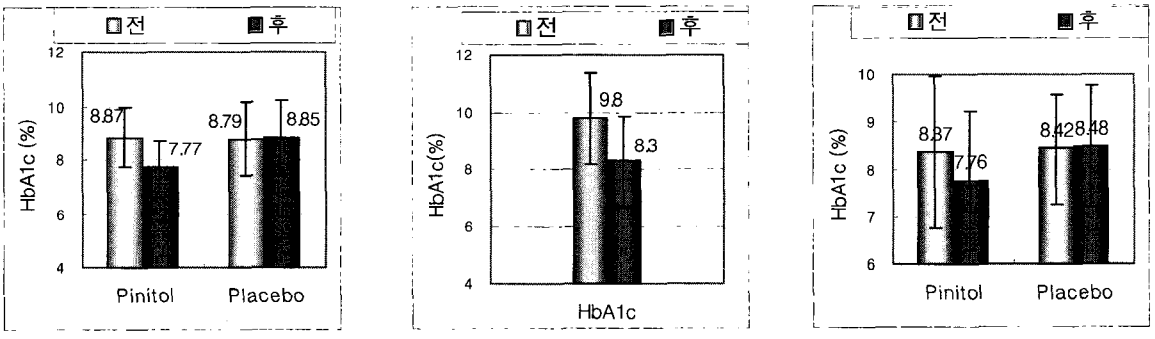
3. 인체시험

한국의 3개 기관에서 모두 116명의 당뇨환자들이 참여하여 3건의 인체시험을 수행하였다.

3건의 인체시험의 대상은 혈당약을 먹으면서도 혈당조절이 잘 되지 않았던 환자들이었다. 이런 환자들이 혈당약과 함께 피니톨을 추가적으로 복용하였을 때 혈당이 잘 조절되는 것을 밝혀 내어 피니톨의 우수한 혈당강하 효과를 증명하였다. 하루 0.8~1.2g의 피니톨을 12~13주간 복용하였을 때 당화헤모글로빈(HbA1C)이 0.65~1.5% 감소하였으며 공복혈당은 30~55 mg/dl 감소하였다. 모든 인체시험에서 피니톨의 혈당강하효과는 통계적으로 유의적이었다($p<0.01$).

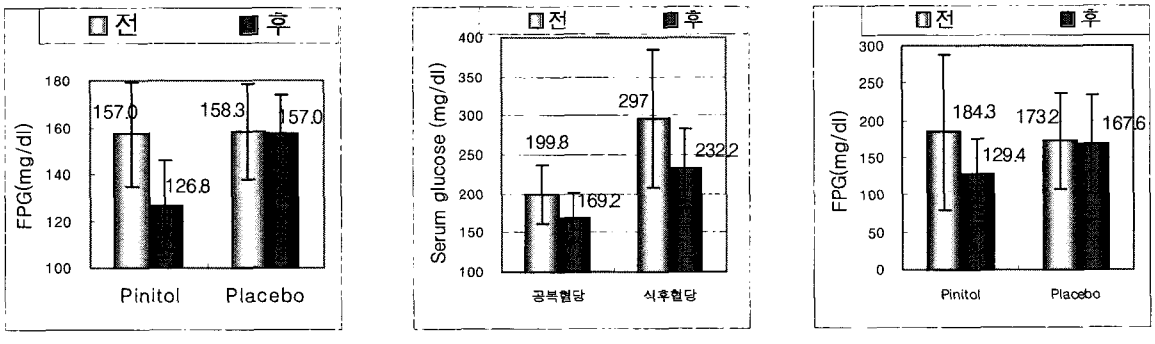
Table 3. 피니톨의 혈당강하 효과에 대한 인체시험 결과 요약

항목 \ 시험기관		인제대학교	건국대 병원	을지대 병원
피험자 수		30	20	66
섭취량(g/일)		1.2	0.8	1.2
섭취기간(주)		13	12	12
HbA1C (%)	섭취전	8.87±0.30	9.8±1.6	8.38±1.69
	섭취후	7.77±0.24	8.3±1.1	7.73±1.38
	차 이	1.10±0.19	1.5±1.6	0.65±0.92
공복혈당 (mg/dl)	섭취전	157.0±22.4	199.7±37.7	184.3±104.5
	섭취후	126.8±19.3	176.8±32.6	129.4±47.0
	차 이	30.2±16.3	22.3±26.3	54.9±75.8
p value		0.001	0.008	0.003
참고문헌		[7]	[8]	[9]



인체시험 1 인체시험 2 인체시험 3

Fig.4. 인체시험에서 당화헤모글로빈에 대한 피니톨의 효과



인체시험 1 인체시험 2 인체시험 3

Fig.5. 인체시험에서 혈당에 대한 피니톨의 효과

Ⅳ. 피니톨의 기타 생리활성

1. 백내장 예방효과

백내장은 주로 노화나 고혈당 등의 원인에 의하여 유발되는 안과질환이다. 당뇨병이 있는 경우에는 정상인에 비해 백내장에 걸리는 확률이 5배 정도 높아진다. Park 등[6]은 streptozotocin으로 췌장을 손상시킨 당뇨쥐를 이용하여 피니톨이 백내장의 발생과 진행을 억제하는지 여부와 그 메카니즘에 관해서 연구하였다.

가. 연구 방법

Sprague-Dawley종의 rat에 대하여 streptozotocin처리를 하여 당뇨를 유발하였다. 당뇨 유도 3일 후, A군(아무것도 처리하지 않는 군), B군(STZ로 당뇨를 유도시킨 군), C군(STZ로 당뇨를 유도시킨 후 CI(chiro-inositol)를 투여한 군) 및 D군(STZ로 당뇨를 유도시킨 후 PI(pinitol)를 투여한 군)로 분류하였다. 총 12주간 PI 또는 CI를 경구 투여하였다(10 mg /kg/day). PI와 CI투여 개시 후 2, 4, 12주에 시험 동물을 희생시키고 안구를 골라내 수정체의 투명도와 백내장 양상 및 각막 표면의 변화를 관찰하였다.

나. 결과와 고찰

백내장이 grade 3 이상으로 진행된 경우는 B군 20마리(100%), C군 10마리(50%), D군 6마리(30%)로서 PI와 CI를 투여한 군에서 백내장의 발생이 통계적으로 유의하게 억제되었다. STZ로 당뇨를 유도한 대조군(A군)에서는 3일째부터 수정체혼탁도가 1.6 이상, 1주 이후부터는 2.8 이상으로 증가한 반면, PI를 투여한 B군에서는 평균 7주 이후에서부터 혼탁도가 2.0 이상으로 증가하였다(Fig. 6).

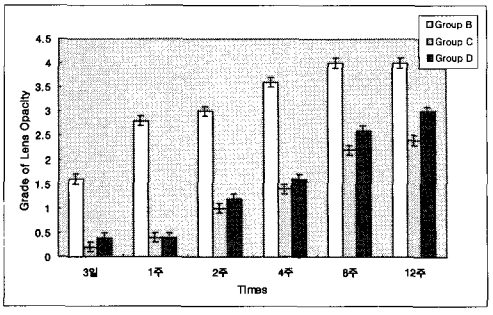


Fig. 6. 수정체 혼탁에 대한 pinitol와 chiro inositol의 영향 (Dose 10 mg/kg/day)
(Group B, STZ; Group C, STZ + CI; Group D, STZ + PI)

2. 간기능 개선효과

가. 동물 실험

IR계의 웅성 쥐에 피니톨을 4일간 경구투여한 뒤, 마지막 경구투여 1.5시간 경과 후에 사염화탄소를 복강 내에 주사하여 급성 간손상을 유도시켰다. 사염화탄소 투여 후 24시간 경과한 뒤에 쥐로부터 혈액과 간조직을 샘플링해 혈청 안의 aspartate transminase (AST) 및 alanine transaminase(ALT)를 측정하였다. 무처리 군과 비교하여 피니톨 투여군은 용량에 관계없이 전부 $p<0.05$의 유의적인 결과를 나타내어 피니톨의 투여에 의하여 혈청 안의 AST 및 ALT 수치가 유의적으로 감소되는 것을 확인하였다.[10] 대조군의 경우에도 사염화탄소 투여군에 비해 $P<0.05$의 유의적인 결과가 나타내 보였다(Fig. 7). 조직 검사 결과, 사염화탄소 투여의 경우 central vein 주변에 inflammatory cell infiltration, necrosis, fatty acid deposition등이 관찰되었다. 피니톨 투여군의 경우, 이러한 조직학적인 변화가 사염화탄소의 단독 투여군에 비교해 적게 관찰되었다. 따라서 피니톨 처리(200-1000 mg/kg/day)는 쥐에 대하여 사염화탄소에 의한 급성간손상을 예방하는 효과가 있는 것을 확인했다.

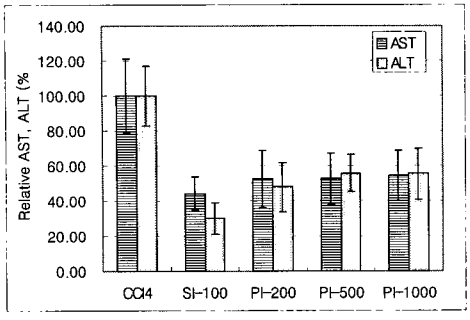


Fig. 7. 사염화탄소에 의하여 간손상을 유발한 쥐의 AST, ALT에 대한 Pinitol의 효과

(CCl4, CCl4 treated; SI-100, silymarin 100 mg/Kg; PI-200, pinitol 200 mg/Kg; PI-500, pinitol 500 mg/Kg; PI-1000, pinitol 1,000 mg/Kg)

나. 간이 임상 연구

지방간에 의하여 간이 나빠진 대상자 5명에 대한 2개월간의 피니톨 섭취 전후의 AST, ALT 및 γ-GTP의 변화를 관찰하였다. 통계 처리 결과 피니톨 섭취는 AST, ALT 및 γ-GTP 모두를 유의적으로 감소시켜 대부분 정상 수준으로 회복하는 결과를 나타내었다(Fig. 8).

이상과 같은 연구 결과들을 통해서 볼 때 피니톨이 간손상을 막는 효과가 있는 것으로 보이지만 그 작용 mechanism과 유효 투여량 등에 대해서 더 많은 연구가 필요하다.

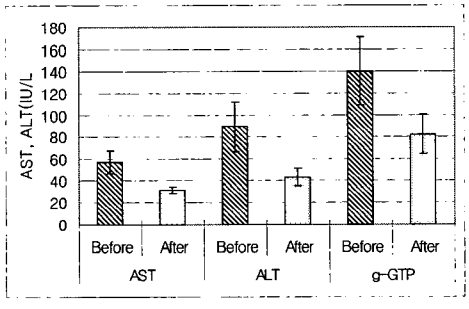


Fig. 8. 지방간 환자에 대한 pinitol의 섭취 효과

(n=5, 섭취량 600 mg/day, 섭취 기간 2개월)

다. 소염효과

히말라야 지방에서는 *Abies pindrow*라는 소나무과 식물의 잎을 염증 질환과 기관지 천식의 치료에 사용하여 왔는데 Singh 등[11]은 그 유효성분이 피니톨이라는 사실을 알고 처음으로 피니톨의 소염효과를 측정하여 보고하였다.

Table 4. 실험쥐에 있어서 carrageenan에 의하여 유도된 부종에 대한 피니톨의 소염효과[11]

Treatment	Dose (mg/kg i.p.)	Oedema volume (mL)	Inhibition (%)
Control	-	0.90 ± 0.02	-
Phenylbutazone	100	0.23 ± 0.01*	74.4
Pinitol	2.5	0.53 ± 0.04*	41.1
	5	0.44 ± 0.02*	51.1
	10	0.31 ± 0.02*	65.6

Kim 등[12]은 피니톨과 글루코사민를 동시에 투여할 경우의 소염효과의 변화여부를 관찰하였다. Cotton pellet 육아종형성시험에서 rat 피하에 cotton pellet을 삽입시 주위조직과 경계가 명료한 육아종을 형성하였고, 습중량과 건조중량이 피하에 삽입된 순수 cotton pellet 량에 비해 각각 현저하게 증가하였다. 또한, 소염제를 투여한 양성대조군에서는 육아종형성이 대조군에 비해 유의성 있게 억제(약 30% 감소)되어 본 시험모델이 만성염증과 이에 대한 소염효과의 평가에 유용함을 확인할 수 있었다. 피니톨 단독투여군에서의 육아종의 습중량과 건조중량은 각각 대조군에 비해 통계학적으로 유의성은 인정되지 않았으나 다소 억제된 것으로 나타났으며, 약 12%의 육아종형성 억제효과가 있는 것으로 나타났다. 글루코사민 투여는 육아종의 습중량을 유의성 있게 감소시켰으며, 건조중량 역시 대조군에 비해 통계학적으로 유의성은 인정되지 않았으나 다소 억제(약 15%)된 것으로 나타났다(Fig. 9). 한편, 글루코사민과 피니톨의 병용투여는 대조군에 비해 육아종의 습중량 및 건조중량이 각각 유의성 있게 감소하였으며, 두 물질의 병용투여에 의한 육아종형성 억제효과는 소염제 aminopyrine의 억제효과에 비해서 더 우수한 것으로 나타났다. 이는 글루코사민과

피니톨의 병용투여가 만성염증에 의한 육아종형성 억제에 매우 효과적이라는 것을 나타내며, 두 물질의 병용투여에 의해 소염작용의 상승효과(synergistic effects)가 나타난 것으로 사료된다.

종합하여 볼 때, rat에서 피니톨 20 mg/kg의 투여는 급성염증에 의한 부종을 유의성 있게 억제하고, 만성염증에 의한 육아종형성은 다소 억제하는 것으로 나타났다. 글루코사민 25 mg/kg의 투여는 급성염증에 의한 부종을 다소 억제하고, 만성염증에 의한 육아종형성은 유의성 있게 억제하였다. 글루코사민에 피니톨의 병용투여는 급성염증에 의한 부종에는 추가적인 소염효과를 나타내지 않았으나 만성염증에 의한 육아종형성에는 소염효과의 상승이 인정되었다. 글루코사민과 피니톨의 병용투여 시 5 mg/kg 용량에 비해 20 mg/kg의 피니톨 용량이 소염효과가 다소 우수한 것으로 나타났다.

결론적으로 피니톨과 글루코사민은 급성 및 만성염증에 대해 소염효과를 나타내며, 병용투여 시 만성염증에 대해서는 소염 상승효과를 나타내었다. 본 시험결과는 피니톨을 소염제로서의 개발가능성을 시사해 주며, 글루코사민과 병용투여 시 골관절염 치료의 상승효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

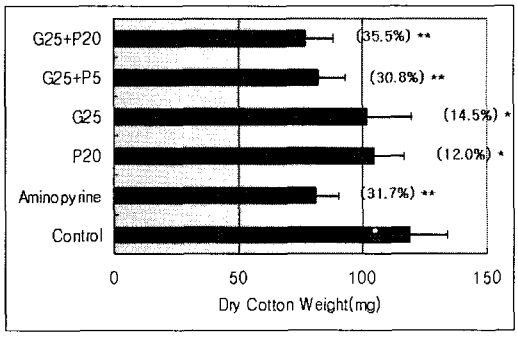


Fig. 9. Cotton pellet에 의해서 유발된 육아종형성에 대한 Pinitol나 Glucosamine 또는 그 혼합물의 저해 효과(건조 중량 기준).

* P<0.05, ** P<0.01, 괄호안의 값은 건조 중량에 근거하는 육아종형성 저해율. P20: Pinitol 20 mg/Kg, G25: Glucosamine 25 mg/kg [12]

라. 혈관건강 증진효과

혈관내피세포 손상(endothelial dysfunction; ED)은 심혈관질환과 당뇨병의 초기증상으로서 고혈당과 고지지혈증에 의한 과도한 ROS생성이 주된 원인이다. Nascimento 등[13]은 피니톨과 chiro-inositol을 포함한 이노시톨류들이 당뇨쥐와 토끼에서의 ED를 방지하고 치료시켜 주는지를 연구한 결과 이노시톨류들이 고혈당과 고지혈증을 완화시킬 뿐만 아니라 ED도 치료해주는 것을 확인하였다. 피니톨을 포함한 이노시톨류들은 쥐와 토끼 혈관의 ED를 방지 및 치료하고, 혈관내피세포에서의 상승된 ROS를 감소시키며, NO매개성 혹은 혈관-근육성 이완을 강화시키며, NO 신호전달을 증가시켰다. 이러한 효과들은 이 물질들의 대사작용, 직접적인 과산화물 제거 및 NO 신호전달의 강화와 관련있는 것으로 보여진다.

마. 천식예방효과

Lee 등[14]은 피니톨의 anti-allergic 효과에 대하여 보고하였다. 이 연구에 의하면 rat에 ovalbumin(OVA) 처리를 함으로써 천식과 유사한 증상을 유발하였다. 이러한 증상은 기관지폐포세척수(bronchoalveolar lavage; BAL)에서의 호산성다형구(eosinophil)의 증가, 혈관 및 기도 주변에서의 폐조직으로의 염증세포의 침투 증가, 기도 협착, 기도과민반응 등을 포함한다. 최종 OVA 처리 전의 피니톨의 투여는 상기 모든 천식 증상에 대하여 저해효과를 나타내었다. 따라서 이 연구 결과에 의하면 피니톨이 천식증상의 개선에 효과적인 약물로 개발될 것으로 기대된다.

바. 치매 예방효과

피니톨의 또다른 생리활성으로서 최근에 Pasinetti[15]에 의하여 공개된 특허에 의하면 피니톨의 투여가 치매(Alzheimer's disease), 경도인지장애(mild cognitive impairment) 및 β-amyloid의 생성에 의한 신경쇠퇴질환의 개시와 진행을 억제하는 효과

가 있다고 한다.

V. 결 론

1980년대 말부터의 많은 연구를 통하여 피니톨이 인슐린 저항성 개선과 혈당조절에 탁월한 효과가 있음이 밝혀지고 있다. 그런데 피니톨은 인슐린 저항성 개선 뿐만 아니라 백내장 예방, 혈관건강 증진, 간손상 보호, 소염효과, 천식치료효과, 치매예방 효과 등 다양한 생리활성 기능이 있다는 흥미로운 결과들이 여러 연구자들에 의하여 속속 보고되고 있다. 피니톨의 이러한 다양한 생리활성은 특히 중년의 나이 이후 신체의 기능이 떨어지고 있는 사람들에게 종합적인 건강 유지를 위하여 매우 유용하게 사용될 수 있는 소재로서의 개발 가능성을 보여준다. 향후 관심있는 과학자들에 의한 더 많은 연구를 통하여 피니톨의 여러 가지 효능에 대하여 더 잘 이해할 수 있게 되기를 기대해본다.

VI. 참 고 문 헌

1. Kennington AS, Hill CR, Craig J, Bogardus C, Raz I, Ortmyer HK, Hansen BC, and Romero G, Low urinary chiro inositol excretion in non insulin dependant diabetes mellitus. *New Eng. J. Med.* 323: 373-378(1990)
2. Ortmeyer HK, Bodkin NL, Lilley K, Larner J, and Hansen B, Chiro inositol Deficiency and Insulin Resistance. *Endocrinol.* 132(2): 640-645(1993)
3. Ortmyer HK, Huang LC, Zhang L, Hansen B, and Larner J, Acute effects of chiro inositol administration in streptozotocin-diabetic rats, normal rats given a glucose load, and spontaneously insulin resistance rhesis monkeys. *Endocrinol.* 132(2): 646-651(1993)
4. Bates S, Jones RB, and Bailey CJ, Insulin-like Effect of Pinitol. *Brit. J. Pharmacol.* 130: 1944-1948 (2000)
5. Kim JI, KIm JC, Joo HJ, Jung SH, and Kim JJ, Determination of total chiro-inositol content in selected natural materials and evaluation of the antihyperglycemic effct of pinitol isolated from soybean and carob. *Food Sci. Technol.* 14: 441-445 (2005)
6. Park JH, Lee YJ, Kim JJ, Shin YC, and Kim JC "Effective in preventing cataract and cornea edema caused by oxidative stress in hyperglycemic environment", *Kor. J. Opthalmol.* 46(11): 1886-1893 (2005)
7. Kim JI, Kim JC, Kang MJ, Lee MS, Kim JJ, and Cha IJ, Effects of pinitol isolated from soybeans on glycaemic control and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study, *European Journal of Clinical Nutrition* 59(3): 456-458(2005)
8. Kim MJ, Yoo KH, Kim JH, Seo YT, Ha BW, Kho JH, Shin YG, and Chung CH.
   Effect of pinitol on glucose metabolism and adipocytokines in uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Apr 26 [Epub ahead of print]
9. 구본정, 김현진, 박강서, 제2형 당뇨병 환자에서 D-chiro-inositol의 혈당강하효과, *대한내과학회지*, 72(6)에 출판 예정 (2007)
10. 손동환, 급성 간손상모델에서 피니톨 및 카이로이노시톨의 간보호효과 검색, 원광대학교 연구보고서(2003년)
11. Singh RK, Pandey BL, Tripathi M, and Pandey VB, Anti-inflammatory effect of (+)-pinitol,

Fitotherapia, 72: 168-170 (2001)

12. Kim JC, Shin JY, Shin DH, Kim SH, Park SH, Park RD, Park SC, Kim YB ,and Shin YC, Synergistic antiinflammatory effect against subacute inflammation when combined with glucosamine, *Phytother. Res.*, 19: 1048-51(2005)
13. Nascimento NR, Lessa LM, Kerntopf MR, Sousa CM, Alves RS, Queiroz MG, Price J, Heimark DB, Larner J, Du X, Brownlee M, Gow A, Davis C, and Fonteles MC. Inositols prevent and reverse endothelial dysfunction in diabetic rat and rabbit vasculature metabolically and by scavenging superoxide, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 103(1): 218-223 (2006)
14. Lee JS, Lee CM, Jeong YI, Jung ID, Kim BH, Seong EY, Kim JI, Choi IW, Chung HY, and Park YM, D-pinitol regulates Th1/Th2 balance via suppressing Th2 immune response in ovalbumin-induced asthma, *FEBS Lett.*, 581(1): 57-64 (2006).
15. Pasinetti GM, PCT Patent Pub. No. : US 2006/0111450, Compositions and methods for treating Alzheimer's disease and related disorders and promoting a healthy nervous system(2005)