

패 추출물이 제2형 당뇨병 환자의 혈당 및 항산화 체계에 미치는 영향

강연주¹ · 김학주² · 한지숙^{1*}

¹부산대학교 식품영양학과
²(주)서진바이오텍

Effects of *Ishige okamurae* Extract Supplement on Blood Glucose and Antioxidant Systems in Type 2 Diabetic Patients

Yeon-Ju Kang¹, Hak-Ju Kim², and Ji-Sook Han^{1*}

¹Dept. of Food Science and Nutrition, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

²Soejin Biotech Co. Ltd, Gyeonggi-do 443-373, Korea

Abstract

We performed a randomized placebo-controlled trial to determine whether or not *Ishige okamurae* extract supplements modulate blood glucose and antioxidant systems in type 2 diabetic patients. A total of 46 patients were randomized to either an *Ishige okamurae* extract group or a placebo group. The patients consumed either 1,600 mg of *Ishige okamurae* extract or cornstarch supplement per day for 10 weeks. The lifestyle factors and dietary intake of patients were not altered during the 10 week trial period. After 10 weeks, the fasting blood glucose level was slightly decreased in the *Ishige okamurae* extract group, but a significant decrease was not observed. Also, glycosylated hemoglobin was significantly ($p < 0.01$) decreased. Especially, low-glycosylated hemoglobin ($7.12 \pm 0.38\%$ to $6.56 \pm 0.53\%$) was significantly decreased compared to high-glycosylated hemoglobin ($8.65 \pm 0.92\%$ to $8.60 \pm 0.85\%$) in that group. The superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase levels were increased in the *Ishige okamurae* extract group compared to the placebo group. The increase of these enzymes was associated with the decrease of MDA concentration in the *Ishige okamurae* extract group, but a significant decrease was not observed. The *Ishige okamurae* extract supplement showed no adverse effects on liver and kidney functions. Findings from this study suggest that an *Ishige okamurae* extract supplement can help blood glucose status in type 2 diabetic patients without adverse effects.

Key words: *Ishige okamurae*, type 2 diabetic patients, blood glucose, antioxidant

서 론

최근 당뇨병 환자는 우리나라에서 500만 명을 넘어선 것으로 추정되고 있으며, 이런 추세라면 2020년에는 당뇨병환자가 천만 명에 달할 것으로 보고 있다(1). 당뇨병 환자의 약 90%를 차지하고 있는 인슐린 비의존형 당뇨병은 흔히 제2형 당뇨병이라고 하며, 혈당 상승과 비정상적인 지질 대사가 특징이다(2). 당뇨병 환자는 고혈당 상태에서 포도당이 비효소적으로 단백질에 결합하는 당화과정이 진행되어 구조적으로 대사적 이상이 일어나며(3), 환자의 혈액 내에 총 중성지방과 총 콜레스테롤은 증가되고 HDL-콜레스테롤은 감소된다(4,5). 이런 상태에서는 산화적 스트레스에 대한 감수성이 높아져서 지질과산화 반응이 쉽게 일어나며, glutathione 관련 항산화 효소들이 감소하는 것으로 보고되었다(6). 당뇨병은 기존의 인슐린이나 경구용 혈당 강하제의 투여로는 근원적 치료에 한계가 있으므로 근래에 와서는 실생

활에 이용되고 있는 식품으로 혈당 강하 효과에 대한 관심이 증대되고 이 분야에 대한 많은 연구가 수행되고 있다(7).

해조류는 소화흡수율이 낮아 영양학적인 측면에서 관심을 끌지 못했으나, 최근 해조류에 함유된 탄수화물이 혈관 내 콜레스테롤 침착 방지와 장관 활동을 원활히 하고 고지혈증 개선에 유효하다는 등 식용해조류로부터 생리활성물질들이 확인되면서 기능성식품으로서의 개발에 관심이 모아지고 있다(8,9). 국내에서는 식용해조류만 약 50여종에 이르고 있으나 이들 해조류에 대한 혈당 강하와 항산화 효과에 관한 연구는 아직 미흡한 수준이다(10). 특히 갈조류는 섬유소, 무기질, 단백질이 풍부하며, 알긴산, 푸칸, 라미나란 등 수용성 다당류가 함유되어 있어, 녹조류, 홍조류보다 비교적 높은 생리활성을 보이는 것으로 알려져 있으며(11), 혈중 콜레스테롤 저하효과(12), 당내성 증진효과(13), 항산화 효과(14) 등의 생리활성이 있다고 알려져 있다.

패(*Ishige okamurae*)는 갈조류의 한속으로서 패과에 속

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

한다. 현재까지 보고된 패에 대한 연구로는 패의 항응혈성효과(15)와 인체 면역 결핍 바이러스인 HIV-1의 억제 효과(16) 등이 있으며, 패추출물을 db/db마우스에 6주간 투여한 결과 대조군에 비해 공복혈당과 HbA1c가 감소하였고, 인슐린 저항성과 지질대사를 개선시킨다는 보고가 있다(17).

패의 폴리페놀 성분으로 알려져 있는 phlorotannin은 생리활성물질로 항플라즈민 억제 효과 및 항알레르기, 항산화 활성이 있다고 보고되었다(18). 패의 phlorotannin의 한 종류로 밝혀진 diphloretohydroxycarmalol(DPHC)은 hydroxyl radical, 과산화수소 등에 있어서 시중 항산화제보다 더 강한 항산화력을 나타내었다. 뿐만 아니라 DPHC 투여 당뇨 마우스에서 식후 혈당 조절 및 당뇨세포모델에서 포도당으로 유도된 산화스트레스 개선에 긍정적 효과가 있다는 연구결과도 있었다(17). 그러나 이들은 세포 및 동물실험을 통한 것으로 아직 패추출물의 다양한 효능이나 생리활성 성분 등에 관한 임상연구는 미비한 실정이다.

이에 본 연구에서는 패추출물을 제2형 당뇨병 환자에게 섭취시킨 후 패추출물이 그들의 혈당 및 항산화 체계에 미치는 영향을 조사하고자 한다. 또한 당뇨병환자의 체내 간 기능과 신장기능 검사를 시행하여 패추출물 섭취에 대한 체내 안전성도 검증함으로써 패추출물의 당뇨병 치료 보조제로서의 이용가능성을 밝히고자 한다.

내용 및 방법

연구대상 및 기간

본 연구는 양산 J병원에서 제2형 당뇨병 환자로 진단 받은 자 중 합병증이 없는 환자를 대상으로 하였다. HbA1c가 6~7% 이상인 환자, 경구혈당강하제를 복용하는 환자, 고혈압과 콜레스테롤 약제 복용 후 조절이 안정한 환자, 혈액검사 후 신장과 간 기능이 정상인 환자, 망막병증과 신경병증이 없는 환자는 대상자에 포함하였다. 제외 대상자는 제1형 당뇨병환자, 인슐린 주사로 치료하는 환자, 혈당조절이 불안정한 환자, 신장과 간 기능에 문제가 있는 환자, 신경병증과 망막병증이 있는 환자는 제외하였다. 실험 전, 대상자의 권리보호를 위해 개개인을 면담하여 본 연구의 취지를 설명하고 참여 동의서를 작성하였다. 대상자들은 경구 혈당강하제로 그들의 당뇨병을 조절하고 있었으며, 주로 글리메피리드(글리메피리드 정, 위더스 제약, 서울, 한국)와 메트포르민(그루타민 정, 한국셀슨 제약, 서울, 한국)과 같은 약제를 복용하였다. 총 60명의 대상자를 실험군 30명, 위약군 30명으로 각각 무작위 배정하였다. 1주간 실험대상의 준비교육 및 적응기간을 거치면서 영양제, 환약제, 비타민류 등의 복용을 금하도록 교육을 하였으며, 식사량과 운동량 등의 생활습관에 있어 연구 전후로 차이 없이 유지할 것을 교육하였다. 1주간의 wash-out 기간이 끝난 후 실험군 및 위약군 총 60명의 연구 대상자에 대해 사전 조사를 하였고, 10주의 패추출물

섭취 기간이 끝난 후 사후조사를 실시하였다. 패추출물 복용 1주일 후부터 연구대상자들이 꾸준히 섭취할 수 있도록 전화 상담을 시작하였고, 연구대상자들은 한 달에 한 번씩 병원에 들러 진료를 받으면서 섭취상태를 재확인 받았으며, 실험 중 실험군 6명, 위약군 8명이 탈락하여 실험군 24명, 위약군 22명을 대상으로 하여 사후검사를 실시하였다. 실험 기간은 2010년 7월 15일부터 2010년 10월 31일까지 실시하였다.

패추출물의 시료조제 및 섭취

본 연구에서 사용된 시료는 제주도 해안에서 채취한 패를 사용하였고, 세척된 패를 건조 분말화하여 80% 에탄올로 3회 추출한 뒤 감압 농축하였으며, 이를 동결 건조하여 200 mg씩 한 캡슐로 하였다. 아침 식사 전, 저녁 식사 전 30분에 패추출물 200 mg 캡슐 4개씩을 섭취하여 하루 총 1,600 mg을 섭취하도록 교육하였다. 패추출물의 하루 제공량은 생 시료로 환산하면 110 g정도의 양으로 추출 수술과 패 일일 섭취량을 고려하여 결정하였다. 위약군은 동량의 corn starch를 사용하여 제조한 후 같은 방법으로 섭취하도록 하였다. 또한 연구대상자가 자기가 섭취한 식품에 대한 기대로 인해 결과에 영향을 줄 수 있는 반응을 줄이기 위해 이중맹검법을 사용하였다.

일반사항 및 신체계측

당뇨병 환자를 일대일로 면접하여 연령, 성별, 교육정도, 당뇨병 유병기간을 조사하고 생활습관으로는 운동, 흡연, 음주 등에 관하여 조사하였다. 당뇨병 환자에서 패추출물의 섭취가 신체에 미치는 영향을 조사하기 위하여 실험 시작 전 1차 조사와 실험이 끝난 후 2차 조사에서 신장, 체중, 허리둘레를 측정하였다. 신장은 정면을 본 상태에서 신발을 벗고 직립 자세를 취하게 하여 귀와 눈이 수평이 되게 한 후 신장계를 이용하여 측정하였으며, 체중은 가벼운 옷을 입은 상태에서 전자저울로 측정하였고, 계측치로부터 이상체중 백분율과 체질량 지수를 산출하였다. 또한 허리둘레는 배꼽 부분의 수평둘레를 측정하였다. 혈압은 전자혈압계를 사용하여 최소 5분 이상 안정시킨 대상자가 편하게 앉은 자세에서 수축기와 이완기 혈압을 측정하였다.

혈액채취 및 생화학적 분석

연구대상자의 혈액검사에 사용된 혈액은 실험 전후에 12시간 공복 상태에서 이루어졌으며 공복혈당은 Hexokinase 법(19)으로 자동혈액분석기(ADVIA 1650, Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany)로 측정하였고, 당화혈색소는 Turbidimetric Immunoassay(TIA)법(19)으로 Integra 400(Roche, Basel, Switzerland)으로 측정하였다. 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방은 자동혈액분석기(ADVIA 1650, Siemens Healthcare Diagnostics)를 이용한 효소법(18)으로 분석하였으며, LDL-콜레스테롤은 Friedewald식(20)[총콜레스테롤 - HDL콜레스테롤 - (중성지방/

5)]에 의해 계산하였다. 인슐린 분비능은 Chemiluminescent Immunoassay (CLIA)법(19)으로 Immulite 2500(Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA)로 분석하였으며, 인슐린 저항성은 Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance(HOMA-IR)를 이용하여 계산하였다(21). 간기능 검사는 alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), γ -glutamyl transferase (GTP)는 Enzyme Immunoassay(EIA)법(19)으로, 신장기능 검사는 blood urea nitrogen(BUN)과 creatinine은 colorimetry법(19)으로 자동혈액분석기(ADVIA 1650, Siemens Healthcare Diagnostics)를 이용하여 분석하였다.

항산화효소 활성 및 지질과산화물 농도 측정

적혈구 내 superoxide dismutase 활성도는 알칼리 상태에서 pyrogallol의 자동산화에 의한 발색을 이용한 Marklund와 Marklund(22)의 방법으로 측정하였다. 적혈구 catalase 활성도는 Abei(23)의 방법으로 측정하였으며, 적혈구의 glutathione peroxidase 활성은 Paglia와 Valentine(24)의 방법에 따라 H_2O_2 를 기질로 이용한 couple enzyme procedure로 측정하였다. 총 glutathione 함량 측정은 Ellman(25)의 방법을 수정 보완하여 시행하였고, glutathione을 표준물질로 하여 얻어진 기울기로부터 구한 표준곡선과 비교하여 시료의 총 glutathione을 구하였다. 지질과산화물 분석은 지질의 산패과정에서 생성된 malondialdehyde의 흡광도를 측정하는

비색정량법으로 Tarladgis 등(26)의 방법을 수정 보완하였다.

통계분석

본 연구는 SPSS 12.0K for Windows를 이용하여 분석하였고, 각 항목에 따라 빈도와 백분율 또는 평균과 표준편차로 표시하였다. 일반적 특성과 흡연, 음주 등 생활습관에는 χ^2 독립성 검정을 이용하였으며 실험군과 대조군의 패추출물 섭취 전후 유의차 검정은 paired *t*-test로 분석하였다.

결과 및 고찰

연구대상자의 일반적 특성 및 신체계측치의 변화

연구대상자의 일반적 특성과 생활습관은 Table 1에 나타내었다. 패추출물군 평균 연령은 55.41 ± 10.64 세이며, 위약군은 56.87 ± 10.15 세로 유의적 차이는 없었으며, 교육수준은 중등이하 교육이 패추출물군 54.2%, 위약군은 54.6%이며, 고등학교 교육은 패추출물군 33.3%, 위약군 31.8%, 대졸이상은 패추출물군 12.5%, 위약군 13.6%로 조사되었다. 당뇨병에 대한 유병기간은 10년 미만을 기준으로 했을 때 패추출물군은 66.7%였으며, 위약군은 72.7%로 두 집단 간 유의적인 차이는 없었다.

흡연 및 음주 정도를 보면 현재 흡연을 하지 않는 패추출물군은 62.5%였으며, 위약군은 68.2%로 나타났다. 삶의 질에 따라 음주형태를 분류(27)한 기준에 근거하여 음주 정도

Table 1. General characteristics and lifestyle of the subjects

Characteristics		IOE (n=24)	Placebo (n=22)	Total (n=46)	χ^2 value	p value	N (%)
Sex	Male	15 (62.5)	12 (54.5)	27 (58.7)	1.334	0.246	
	Female	9 (37.5)	10 (45.5)	19 (41.3)			
Age (years)	30~39	1 (4.2)	1 (4.5)	2 (4.3)	6.276	0.151	
	40~49	9 (37.5)	3 (13.6)	12 (26.1)			
	50~59	3 (12.5)	9 (40.9)	12 (26.1)			
	60~69	9 (37.5)	6 (27.4)	15 (32.6)			
	70~75	2 (8.3)	3 (13.6)	5 (10.9)			
	Mean \pm SD	55.41 ± 10.64^{NS}	56.87 ± 10.15	56.00 ± 10.33			
Education level	Middle school	13 (54.2)	12 (54.6)	25 (54.4)	0.020	0.990	
	High school	8 (33.3)	7 (31.8)	15 (32.6)			
	College and above	3 (12.5)	3 (13.6)	6 (13.0)			
Duration of diabetes (years)	<1	6 (25.0)	4 (18.2)	10 (21.7)	0.543	0.136	
	1~4	8 (33.3)	4 (18.2)	12 (26.1)			
	5~9	2 (8.4)	8 (36.3)	10 (21.7)			
	≥ 10	8 (33.3)	6 (27.3)	14 (30.5)			
	Mean \pm SD	5.58 ± 4.12^{NS}	5.59 ± 4.12	5.58 ± 4.12			
Smoking	Non-smoker	10 (41.7)	13 (59.1)	23 (50.0)	1.84	0.40	
	Ex-smoker	5 (20.8)	2 (9.1)	7 (15.2)			
	Smoker	9 (37.5)	7 (31.8)	16 (34.8)			
Drinking	None	11 (45.8)	16 (72.7)	27 (58.7)	3.51	0.17	
	Mild (≤ 2 times/week)	10 (41.7)	5 (22.7)	15 (32.6)			
	Heavy (≥ 3 times/week)	3 (12.5)	1 (4.6)	4 (8.7)			
Exercise	None	9 (37.5)	9 (40.9)	18 (39.1)	1.67	0.64	
	1~2 times/week	3 (12.5)	1 (4.6)	4 (8.7)			
	3~4 times/week	3 (12.5)	5 (22.7)	8 (17.4)			
	≥ 5 times/week	9 (37.5)	7 (31.8)	16 (34.8)			
	Mean \pm SD	1.58 ± 1.12^{NS}	1.59 ± 1.12	1.58 ± 1.12			

IOE: *Ishige okamurae* extract. NS: not significant.

Table 2. Changes in anthropometric and blood pressure characteristics of the subjects after 10 weeks of IOE supplement

	IOE (n=24)		Placebo (n=22)	
	Before	After	Before	After
Height (cm)	163.14±9.44 ^{1)NS}	163.00±9.57	161.60±8.02	161.53±7.95
Weight (kg)	64.36±11.42	64.09±11.01	59.53±8.91	59.07±8.51
PIBW (%)	111.47±14.62	111.27±14.48	105.30±14.18	104.59±13.76
BMI (kg/m ²)	24.08±3.23	24.03±3.18	22.79±2.92	22.64±2.83
WC (cm)	82.09±8.60	81.74±8.36	80.77±7.93	80.43±7.48
SBP (mmHg)	127.18±5.99	125.91±6.24	128.00±5.52	124.87±6.45
DBP (mmHg)	80.05±4.97	79.68±3.31	79.67±5.59	79.67±3.54

¹⁾Mean±SD. NS: not significant. IOE: *Ishige okamurae* extract. PIBW: percentage ideal body weight (usual body weight/ ideal body weight×100). BMI: body mass index (body weight (kg)/ height (m)²). WC: waist circumference. SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

를 살펴보았을 때 두 집단 간 유의적인 차이가 나타나지 않았다. 일반적으로 규칙적인 운동은 일주일에 3번 이상, 한 번에 30분 이상 운동하는 것을 의미한다(28). 주 3회 이상 규칙적으로 운동을 하는 비율은 패추출물군에서는 50.0%, 위약군은 54.5%였으며, 운동을 전혀 하지 않는 경우는 패추출물군이 37.5%, 위약군이 40.9%로(Table 1), 운동과 흡연, 음주 습관에 있어 두 집단 간 유의적인 차이를 보이지 않았다. 일반적으로 운동 요법은 제2형 당뇨병 환자들의 말초조직 순환혈류량을 증가시키고 근육 및 지방 세포의 인슐린 수용체의 감수성과 인슐린 반응도 증가시켜 결과적으로 인슐린의 말초 조직에 대한 효과를 향상시킬 수 있다(29).

연구대상자의 패추출물 섭취 후의 신체계측 치와 혈압의 변화는 Table 2와 같다. 실험 시작 전 패추출물 섭취군 평균 체중이 64.36±11.42 kg에서 실험 종료 후 64.09±11.01 kg으로 체중의 변화는 거의 나타나지 않았다. 허리둘레는 패추출물군 실험 전후 82.09±8.60 cm에서 81.74±8.36 cm로 유의적인 차이가 없었고 위약군의 경우도 동일한 결과를 나타내었다. BMI도 패추출물군이 24.08±3.23 kg/m²에서 24.03±3.18 kg/m²로, 위약군은 22.79±2.92 kg/m²에서 22.64±2.83 kg/m²로 두 군간 유의한 차이를 나타내지 않았다. 당뇨병 환자의 혈압기준치는 수축기 혈압 130 이하, 이완기 혈압 80 이하(30)로 패추출물군에서 실험 전후 수축기 혈압이 127.18±5.99 mmHg에서 125.91±6.24 mmHg로 이완기 혈압은 80.05±4.97 mmHg에서 79.68±3.31 mmHg로 유의한 차이는 없었다. 위약군의 경우에 수축기 혈압은 128.00±5.52 mmHg에서 124.87±6.45 mmHg, 이완기 혈압은 79.67±5.59

mmHg에서 79.67±3.54 mmHg로 혈압에는 큰 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 당뇨병환자에 있어 고혈압인 경우 혈압강하제를 복용하고 있어 패추출물 섭취에 따른 혈압의 변화가 적은 것으로 사료된다.

혈당, 당화혈색소 및 인슐린 저항성의 변화

대상자의 공복혈당, 당화혈색소 및 인슐린 분비능의 변화는 Table 3과 같다. 당뇨병 환자들이 목표로 하는 이상적인 당화 혈색소 수치는 7% 미만, 공복혈당은 90~130 mg/dL 이하(30)이다. 미국 당뇨병 학회에 따르면 당화혈색소 수치는 6.5% 이상, 공복혈당이 126 mg/dL 이상, 경구당부하검사 2시간 이내 200 mg/dL 이상일 경우를 당뇨병으로 진단한다(31). 패추출물 섭취군에서 공복혈당은 10주간 패추출물 섭취 후 136.50±31.96 mg/dL에서 130.90±29.88 mg/dL로 감소하였으나 유의하지는 않았으며, 당화혈색소는 7.34±0.78%에서 6.82±0.98%로 유의(p<0.01)하게 감소하였다. 반면 위약군에서는 공복혈당이 130.70±35.79 mg/dL에서 132.30±30.70 mg/dL로 약간 증가하였으며, 당화혈색소는 7.30±0.87%에서 7.23±1.24%로 감소하였으나 유의한 차이는 없었다. 당화혈색소 수치는 평균 2~3개월간의 혈당치를 반영하는 수치로서, 당화혈색소가 패추출물군에서 유의하게 감소하였음은 패추출물의 꾸준한 섭취는 당뇨병 환자의 혈당 강하에 도움을 줄 수 있으리라 사료된다.

당화혈색소를 8%를 기준으로 고농도당화혈색소군(High HbA1c level group: HHG≥8%)과 저농도당화혈색소군(Low HbA1c level group: LHG<8%)으로 분류하여 패추출물 섭취 변화를 보면 고농도군은 8.65±0.92%에서 8.60±

Table 3. Changes in blood glucose, glycosylated hemoglobin and serum insulin levels of the subjects after 10 weeks of IOE supplement

	IOE (n=24)		Placebo (n=22)	
	Before	After	Before	After
FBG (mg/dL)	136.50±31.96 ^{1)NS}	130.90±29.88	130.70±35.79	132.30±30.70
HbA1c (%)	7.34±0.78	6.82±0.98**	7.30±0.87	7.23±1.24
Insulin level (μIU/mL)	7.66±3.54	6.45±2.18	6.03±3.21	5.84±1.90

¹⁾Mean±SD. NS: not significant. IOE: *Ishige okamurae* extract. FBG: Fasting blood glucose, HbA1c: Glycosylated hemoglobin. **p<0.01 by paired t-test.

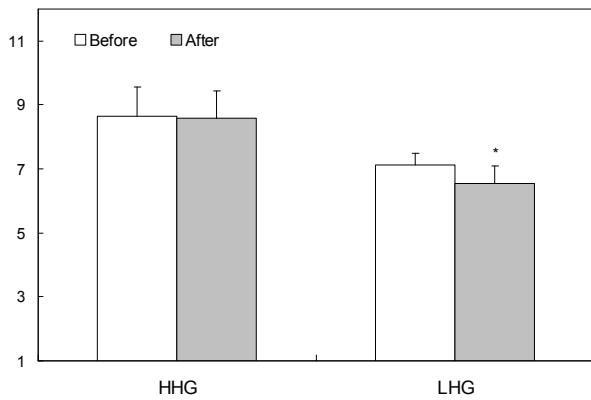


Fig. 1. Changes in HbA1c by HbA1c levels of IOE group after 10 weeks of IOE supplement. IOE: *Ishige okamurae* extract. HbA1c: glycosylated hemoglobin, HHG: high HbA1c level group (HbA1c ≥ 8%, n=11). LHG: low HbA1c level group (HbA1c < 8%, n=13). *p < 0.05 by paired t-test.

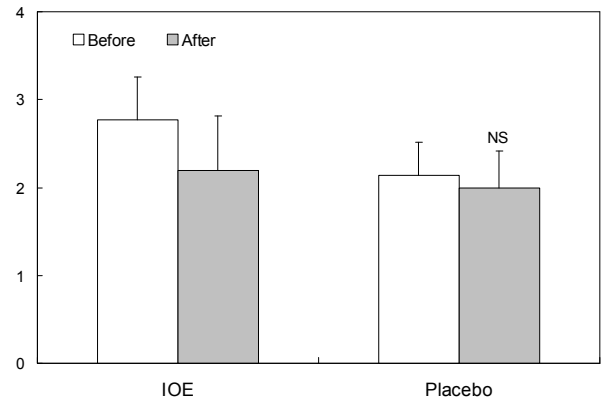


Fig. 2. Changes in HOMA_{1R} of the subjects after 10 weeks of IOE supplement. IOE: *Ishige okamurae* extract. NS: not significant. HOMA_{1R}: Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance. HOMA_{1R} = fasting insulin (μU/mL) × fasting blood glucose (mmol/L) / 22.5.

0.85%로 감소하였으며, 저농도군은 7.12 ± 0.38%에서 6.56 ± 0.53%로 유의하게 (p < 0.05) 감소하였다(Fig. 1). 본 연구에서 당화혈색소가 낮은 군이 유의하게 감소되었다함은 당화혈색소가 낮은 당뇨병환자에게 패추출물이 효과가 있다는 것을 의미하는 것으로 당뇨상태가 심하지 않은 환자에게 도움을 줄 수 있으리라 사료된다.

인슐린 분비능 변화를 살펴보면 패추출물 섭취군은 실험 전 7.66 ± 3.54 μU/mL이었으나 실험 후 6.45 ± 2.18 μU/mL로 인슐린 분비가 감소하였고 위약군은 6.03 ± 3.21 μU/mL에서 5.84 ± 1.90 μU/mL로 유의적 차이는 없었다. 고혈당과 고인슐린혈증은 인슐린 저항성을 유발하는 것으로 보고되고 있으며 흔히 고혈압, 관상동맥경화증, 당뇨병 및 지질대사 장애의 병인에 중요한 공통분모가 되고 있다(32,33).

인슐린 저항성은 패추출물군이 2.77 ± 0.49 mmol/L에서 2.19 ± 0.62 mmol/L, 위약군이 2.14 ± 0.37 mmol/L에서 2.00 ± 0.42 mmol/L로 감소하였으나 두 군 모두 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 2). 인슐린 저항성이 있으면 높은 혈당에도 불구하고 간에서 포도당을 계속 생성하게 되어 고혈당을 악화시키며, 에너지가 고갈되지 않았음에도 지방산이 과다하게 유리되어 고지혈증을 유발하고 혈당도 상승시키게 된다(34). 따라서 인슐린 저항성이 있는 사람에서는 심혈관 질환과 당뇨병에 의한 사망률이 증가하므로(35), 혈당조절과 합병증 관리를 위해서는 인슐린 분비능 뿐만 아니라 인슐린 저항성을 고려한 치료법의 선택이 매우 중요(36)하며 인슐

린 저항성의 개선이 당뇨병 치료에 매우 도움이 될 것이다.

혈청지질의 변화

일반적으로 혈청지질의 기준은 총콜레스테롤 200 mg/dL 이하, HDL-콜레스테롤 40mg/dL 이상, LDL-콜레스테롤 130 mg/dL 이하, 중성지방 150 mg/dL 이하(37)이다. 총콜레스테롤은 패추출물군이 186.45 ± 34.65 mg/dL에서 170.36 ± 38.69 mg/dL로 감소하였으나 유의한 차이가 없었다. 중성지방과 LDL-콜레스테롤도 두 군 모두 감소하였으나 유의적인 변화를 보이지 않았다. HDL-콜레스테롤은 비록 통계적인 유의성은 없었으나 패추출물군이 41.14 ± 7.86 mg/dL에서 46.82 ± 5.69 mg/dL로 증가한 반면, 위약군에서는 42.38 ± 10.56 mg/dL에서 42.30 ± 10.65 mg/dL로 거의 변화가 없었다(Table 4). LDL-콜레스테롤의 증가는 동맥경화를 가속화시키고 그 크기가 작을수록 동맥경화 형성이 더욱 가속화되며 인슐린 저항성을 가진 경우 크기가 감소된다(34). 본 연구대상에 있어 고지혈증이 있는 환자는 지질개선제를 복용하고 있어 실험결과 해석이 조심스러우나 패추출물 섭취에 따른 혈청지질의 변화는 미미한 것으로 보인다.

지질과산화물 및 항산화효소의 변화

적혈구의 지질과산화물 농도는 패추출물 섭취군이 6.83 ± 1.05 nmol/MDA에서 5.72 ± 1.28 nmol/MDA로 위약군에서는 6.79 ± 0.14 nmol/MDA에서 6.03 ± 1.28 nmol/MDA로 감소하였으나 유의하지 않았다(Table 5). Superoxide dismu-

Table 4. Changes in serum lipid levels of the subjects after 10 weeks of IOE supplement (mg/dL)

	IOE (n=24)		Placebo (n=22)	
	Before	After	Before	After
T-Chol	186.45 ± 34.65 ^{1)NS}	170.36 ± 38.69	175.73 ± 47.75	160.19 ± 59.69
TG	170.14 ± 26.59	151.31 ± 52.79	156.53 ± 96.89	133.40 ± 75.67
HDL-C	41.14 ± 7.86	46.82 ± 5.69	42.38 ± 10.56	42.30 ± 10.65
LDL-C	115.43 ± 27.47	108.73 ± 22.36	108.20 ± 44.15	102.73 ± 39.69

¹⁾Mean ± SD. NS: not significant. IOE: *Ishige okamurae* extract.

T-Chol: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL-C: HDL-cholesterol, LDL-C: LDL-cholesterol.

Table 5. Changes in TBARS levels and antioxidant enzymes activities of the subjects after 10 weeks of IOE supplement

	IOE (n=24)		Placebo (n=22)	
	Before	After	Before	After
_E TBARS (nmol/MDA)	6.83±1.05 ^{1)NS}	5.72±1.28	6.79±0.14	6.03±1.28
SOD (unit/mg Hb)	7.66±0.11	8.16±1.12	6.68±2.89	5.56±1.21
CAT (μmol/min/mg Hb)	1.16±0.10	1.38±0.17	1.16±0.16	1.18±0.15
GSH-px (nmol/min/mg Hb)	26.05±1.17	27.64±0.68	26.14±0.94	25.93±1.49
GSH (nmol/min/mg Hb)	0.81±0.05	0.89±0.11	0.85±0.04	0.82±0.03

¹⁾Mean±SD. NS: not significant. IOE: *Ishige okamurae* extract.

_ETBARS: erythrocyte thiobarbituric acid reactive substance, MDA: malondialdehyde, SOD: superoxide dismutase, CAT: catalase, GSH-px: glutathione peroxidase, GSH: glutathione, Hb: hemoglobin.

Table 6. Changes in liver and kidney function of the subjects after 10 weeks of IOE supplement

	IOE (n=24)		Placebo (n=22)	
	Before	After	Before	After
AST (IU/L)	22.73±7.68 ^{1)NS}	18.67±3.16	25.73±14.57	22.47±7.54
ALT (IU/L)	23.73±9.67	20.50±8.86	24.93±16.71	23.67±13.64
γ-GTP (IU/L)	24.95±10.05	21.06±5.71	23.93±9.66	23.57±10.48
BUN (mg/dL)	14.50±5.03	13.19±4.31	13.60±3.96	15.33±5.38
Creatinine (mg/dL)	Male	0.88±0.16	0.89±0.14	0.93±0.14
	Female	0.63±0.05	0.65±0.06	0.73±0.15

¹⁾Mean±SD. NS: not significant. IOE: *Ishige okamurae* extract.

AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase, BUN: blood urea nitrogen.

tase 활성은 위약군에서는 감소한 반면 패추출물 섭취군에서는 7.66±0.11 unit/mg Hb에서 8.16±1.12 unit/mg Hb으로 증가하였으나 두 군 모두 유의성은 없었다. Superoxide dismutase는 산화스트레스에 의한 당뇨병 발생에 저항성을 갖게 하는데(37), streptozotocin으로 유발되는 당뇨병에서 superoxide dismutase를 정맥투여로 처치할 경우 당뇨병의 발현을 억제한다고 보고된 바 있다(35). Superoxide dismutase의 작용은 당뇨병의 병인뿐 아니라 당뇨병의 합병증과도 관련성이 인정되고 있으며, superoxide dismutase의 감소는 당뇨병 합병증의 병인에 중요한 요인으로 작용한다. 또한 superoxide dismutase는 활성이 감소하면 cyto-oxidant의 합성이 증가하여 췌장 베타 세포 손상을 증가시켜 당뇨병의 유발 및 진전을 촉진하게 된다(38).

항산화효소인 glutathione peroxidase의 경우 유의성은 없었으나 패추출물 섭취군은 26.05±1.17에서 27.64±0.68로 증가하였고 위약군은 26.14±0.94에서 25.93±1.49로 감소하였으며, catalase는 두 군 모두 유의적인 변화가 없었다. Glutathione 역시 유의성은 나타나지 않았으나 패추출물 섭취군에서는 0.81±0.05에서 0.89±0.11로 증가하였으며 위약군에서는 0.85±0.04에서 0.82±0.03으로 감소하였다. 고혈당이 지속화되고 만성화되면 자유라디칼 생성이 증가되어 혈관 내피세포가 손상을 입게 되므로 동맥경화를 비롯한 각종 혈관성 합병증이 발생하고 빠르게 진행된다(39). 또한 당뇨 발생 시 산화적 스트레스의 증가로 인하여 조직 내에서 지질과산화물이 증가하게 되며(40) 반대로 항산화효소의 활성은 감소하게 된다. 제2형 당뇨병 환자에 있어서 항산화효과는 지질과산화물의 개선으로 연결되어지므로(41) 체내에

서 항산화 효소의 증가와 지질과산화물의 감소는 중요하다고 할 수 있다.

간 및 신장 기능의 변화

패추출물 섭취에 따른 안정성 검증을 위해 약물 또는 특정 식품의 지속적인 섭취에 대한 안전성 검사로 주로 사용되는 간기능 검사를 하였으며, 간세포에서 유출되는 혈중 AST와 ALT 그리고 γ-GTP의 수치를 측정하였다. 간기능 수치의 정상범위(42)는 AST의 경우 40 IU/L 이하, ALT는 35 IU/L 이하, γ-GTP는 남자 63 IU/L, 여자 35 IU/L이며, 패추출물의 10주간 섭취 후 AST는 패추출물군에서 22.73±7.68 IU/L에서 18.67±3.16 IU/L로, ALT는 23.73±9.67 IU/L에서 20.50±8.86 IU/L로 모두 정상범위에 속하였다. γ-GTP의 경우 24.95±10.05 IU/L에서 21.06±5.71 IU/L로 모두 정상범위에 속하였다(Table 6). 신장기능 검사로 혈중요소질소와 크레아티닌을 분석한 결과도 실험 전후 모두 정상범위를 나타내었는데 혈중요소질소는 패추출물군에서 14.50±5.03 mg/dL에서 13.19±4.31 mg/dL로 큰 변화가 없었고 정상범위(5~23 mg/dL)에 속하였다. 크레아티닌의 기준치는 남자가 0.8~1.2 mg/dL, 여자는 0.5~1.0 mg/dL이며 남자의 경우 0.88±0.16 mg/dL에서 0.89±0.14 mg/dL로 거의 변화가 없었고 여자의 경우는 0.63±0.05 mg/dL에서 0.65±0.06 mg/dL로 정상범위에 속하였다. 따라서 본 실험으로 패추출물을 10주간 일일 1,600 mg 섭취 시 간 및 신장 기능에 변화를 주지 않았으므로, 패추출물은 안전한 보조제로서 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

본 연구는 패추출물 섭취를 통해 제 2형 당뇨병 환자의 혈당, 혈중지질 및 항산화 체계 개선에 있어서 패추출물의 효능을 규명하고자 하였다. 동결건조 한 패추출물을 200 mg 캡슐로 만들어 제 2형 당뇨병환자에게 아침과 저녁 식전에 4캡슐씩 하루 8캡슐(1600 mg)을 10주간 섭취하도록 하였다. 위약군은 동량의 corn starch를 실험군과 동일하게 제조한 후 같은 방법으로 섭취하게 하였고, 이중맹검법을 사용하였다. 실험대상자는 총 46명이며 실험군 24명, 위약군 22명으로 구성되었으며, 두 군의 일반적 특성 및 생활습관은 유의적 차이가 없었다. 패추출물 섭취군에서 공복혈당은 10주간 섭취 후 136.50 ± 31.96 mg/dL에서 130.90 ± 29.88 mg/dL로 감소하였으나 유의적인 차이를 보이지 않았다. 당화혈색소는 $7.34 \pm 0.78\%$ 에서 $6.82 \pm 0.98\%$ 로 유의적($p < 0.01$)으로 감소하였다. 특히 당화혈색소가 8% 미만인 저당화혈색소 군에서 유의적으로($p < 0.05$) 감소하는 것으로 나타났다. 인슐린 저항성은 패추출물군의 경우 2.77 ± 0.49 mmol/L에서 2.19 ± 0.62 mmol/L로 감소하였으나 유의성이 없었으며 위약군도 유의한 변화가 없었다. 패추출물의 섭취가 10주간 이루어지면서 혈청지질의 변화는 유의하지 않았으나 HDL-콜레스테롤 경우 위약군에서 감소한 반면 패추출물군에서는 41.14 ± 7.86 mg/dL에서 46.82 ± 5.69 mg/dL로 증가하였다. LDL-콜레스테롤은 115.43 ± 27.47 mg/dL에서 108.73 ± 22.36 mg/dL로 감소하였으나 유의한 변화는 없었다. 지질과산화물 농도는 패추출물 섭취군에서 6.83 ± 1.05 nmol/MDA에서 5.72 ± 1.28 nmol/MDA로 그 함량이 감소되었고, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase와 같은 항산화 효소계의 활성은 위약군에 비하여 패추출물 섭취군에서 증가하였으나 유의적인 차이를 보이지 않았다. 간기능 지표인 AST, ALT, γ -GTP와 신장 기능 지표인 BUN, creatinine에서 유의적인 차이 없이 정상범위를 나타내었다. 이상의 연구 결과 한국인 제2형 당뇨병 환자에서 패추출물의 섭취는 지난 2~3개월간의 평균 혈당관리 상태를 파악할 수 있는 지표인 당화혈색소 감소에 효과적인 것으로 나타났으며, 패추출물 복용 후에도 간 및 신장기능이 정상으로 확인되었으므로 패추출물은 당뇨병 환자들의 평균 혈당관리에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 농림수산식품부 수산기술개발사업에 의해 이루어진 것임.

문 헌

1. The Diabetic Association of Korean. 2007. Characteristics of Korean diabetic patients. *The Diabetes Magazine* 7: 8-9.
2. Coulston AM, Hollenbeck CB. 1988. Source and amount of dietary carbohydrate in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Top Clin Nutr* 3: 17-24.
3. Yang HS, Park JI, Jhee EC. 1983. Studies on the glycosylation of the hemoglobin of diabetes mellitus. *The Chonbuk University Medical Journal* 7: 125-130.
4. Goldberg RB. 1981. Lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* 4: 561-572.
5. Reven KM. 1987. Abnormal lipoprotein metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 83: 31-40.
6. Noh HL, Chung YS, Lee KW, Kim HM, Cho JS. 1998. The oxidative stress and the antioxidant system in type 2 diabetics with complications. *J Korean Diabetes Assoc* 22: 253-261.
7. Kim MS. 2004. Effect of seaweed and vegetable supplements on blood glucose and lipid level and antioxidant enzymes activities in type II diabetic patients. *MS Thesis*. Hanyang University, Seoul, Korea. p 2-5.
8. Ebihara K, Kiriya S. 1990. Physicochemical property and physiological function of dietary fiber. *Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi* 37: 916-925.
9. Kim HS, Kim GJ. 1998. Effects of the feeding *Hijikia fusiforme* (Harvey) Okamura on lipid composition of serum in dietary hyperlipidemic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 27: 718-723.
10. Kwak CS, Kim SA, Lee MS. 2005. The correlation of antioxidant effects of 5 Korean common edible seaweed and total polyphenol content. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 34: 1143-1150.
11. Oh KL. 1997. Screening for the antioxidants from marine algae and separation of effective compounds from *Hizikia fusiforme*. *MS Thesis*. Jeju National University, Jeju, Korea.
12. Jung BM, Ahn CB, Kang SJ, Park JH, Chung DH. 2001. Effect of *Hijikia fusiforme* extracts on lipid metabolism and liver antioxidative enzyme activities in triton-induced hyperlipidemic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 30: 1184-1189.
13. Cho YJ, Bang MA. 2004. Effect of dietary seaweeds on blood glucose, lipid and glutathione enzyme in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 33: 987-994.
14. Lim SN, Cheung PCK, Ooi VEC, Ang PO. 2002. Evaluation of antioxidative activity of extracts from a brown seaweed, *Sargassum siliquastrum*. *J Agric Food Chem* 50: 3862-3866.
15. Athukorala Y, Lee KW, Kim SK, Jeon YJ. 2007. Anticoagulant activity of marine green and brown algae collected from Jeju island in Korea. *Bioresour Technol* 98: 1711-1716.
16. Ahn MJ, Yoon KD, Kim CY, Kim JH, Shin CG, Kim J. 2006. Inhibitory activity on reverse transcriptase and integrase of a carnalol derivative from a brown alga, *Ishige okamurae*. *Phytother Res* 20: 711-713.
17. Min KH. 2010. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Ishige okamurae* extract in type 2 diabetic mice. *MS Thesis*. Pusan National University, Busan, Korea.
18. Schneider Y, Vincent F, Duranton B, Badolo L, Gosse F, Bergmann C, Seiler N, Raul F. 2000. Anti-proliferative effect of resveratrol a natural component of grapes and wine, on human colonic cancer cells. *Cancer Lett* 158: 85-91.
19. Seoul Medical Science Institute. 2005. SCL examination guidebook.
20. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18: 499-502.

21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419.
22. 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.
23. Abei H. 1974. Catalase. In *Method of Enzymatic Analysis*. Academic Press, New York, NY, USA. p 673-684.
24. Paglia DE, Valentine WN. 1967. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 70: 158-169.
25. Ellman GL. 1959. Tissue sulfhydryl group. *Arch Biochem Biophys* 82: 70-72.
26. Tarladgis BG, Person AM, Dugan LR. 1964. Chemistry of the 2-thiobarbituric acid test for determination of oxidative rancidity in foods. *J Sci Food Agric* 15: 602-607.
27. Han MA, Ryu SY, Park J, Kang MG, Park JG, Kim KS. 2008. Health-related quality of life assessment by the euro-Qol-5D in some rural adults. *Korean J Preventive Medicine* 41: 173-180.
28. Hong IO. 2011. Health related quality of life by smoking, drinking, exercise, obesity and sociodemographic variables using EQ-5D. *MS Thesis*. Sahmyook University, Seoul, Korea.
29. Mo SM, Lee YS, Goo JO, Son SM, Seo JS, Youn EY, Lee SK, Kim WK. 2002. *Diet therapy*. 2nd ed. Kyomunsa, Seoul, Korea. p 327.
30. Yu JM. 2004. Treatment guideline for diabetes. Introduce of 2004 treatment guideline from American Diabetics Association. *Clinical Diabetes* 5: 9-21.
31. American Diabetics Association. 2008. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 27: S5-S10.
32. Cusin I, Terretaz J, Roher-Jeanrenud F, Zarjevski N, Assi-macopoulos-Jeannet F, Jeanrenaud B. 1990. Hyperinsulinemia increases the amount of GLUT4 mRNA in white adipose tissue and decreases that of muscles: A clue for increased fat depot and insulin resistance. *Endocrinology* 127: 3246-3248.
33. Takao F, Laury MC, Ktorza A, Picon L, Penicaud L. 1990. Hyperinsulinemia increases insulin action *in vivo* in white adipose tissue but not in muscles. *Biochem J* 272: 255-257.
34. Cha BS. 2003. Definition, cause and classification of insulin resistance. *The Diabetes Magazine* 9: 14-19.
35. Kubisch HM, Wang J, Luche R, Calson E. 1994. Transgenic copper/zinc superoxide dismutase modulates susceptibility to type I diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 9956-9959.
36. Rhee SY, Chon S, Oh S, Kim SW, Kim JW, Kim YS, Woo JT. 2007. Insulin secretion and insulin resistance in newly diagnosed, drug naive prediabetes and type 2 diabetes patient with/without metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 76: 397-403.
37. Cerami A, Stevens VJ, Monnier UM. 1979. Role of non-enzymatic glycosylation in the development of sequelae of diabetes mellitus. *Metab Clin Exp* 28: 431-437.
38. Oda A, Bannai C, Yamaoka T, Matsushima T. 1994. Inactivation of Cu, Zn-superoxide dismutase by *in vitro* glycosylation and in erythrocytes of diabetic patients. *Horm Metab Res* 2: 1-4.
39. Hammers HD. 1991. Aminoguanidine treatment inhibits the development of complications in diabetes. *Diabetes* 40: 405-421.
40. 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.
41. 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.
42. Kim YS. 2009. Practice guidelines for assessments and recommendations of laboratory and physical measurements in Korea national screening program. Department of family medicine, Asan medical center, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea. p 104.

(2011년 7월 18일 접수; 2011년 11월 9일 채택)